

GLADIER®

Fingolimod 0,5 mg (como Clorhidrato)

Cápsulas Duras

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Fingolimod 0,5 mg (como Fingolimod Clorhidrato 0,56 mg); Manitol 46,5 mg; Estearato de Magnesio 1 mg; Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,164 mg; Composición de la tapa de la capsula N°4: Azul brillante (CI 42090) 0,002992 mg; Amaranto (CI 16185) 0,000512 mg; Dióxido de titanio (CI 77891) 0,146224 mg; Gelatina 15,845664 mg; Composición del cuerpo de la capsula N° 4: Dióxido de titanio (CI 77891) 0,205632 mg; Gelatina 23,794368 mg.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

Inmunomodulador. Código ATC: L04AA27.

Indicación

Gladier® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Mecanismo de Acción

Fingolimod modula los receptores de la esfingosina-1-fosfato. La enzima esfingosina-cinasa lo metaboliza y convierte en el metabolito activo fosfato de fingolimod (fingolimod-fosfato). Fingolimod-fosfato se une (en concentraciones nanomolares) a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizados sobre los linfocitos. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P 1, 3 y 5 sobre las células neurales en el sistema nervioso central (SNC). Al actuar como antagonista funcional del S1PR en los linfocitos, fingolimod-fosfato bloquea la capacidad de estos últimos para egresar de los ganglios linfáticos y causa de ese modo una redistribución de dichas células y no su depleción. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células pro-inflamatorias Th17, en el sistema nervioso central, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.

Los estudios en animales y los experimentos in vitro indican que fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso en la esclerosis múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neurales. Fingolimod ingresa en el SNC de los seres humanos y los animales, y se ha demostrado que reduce la astrogliosis, la esmielinización y la pérdida neuronal. Además, el tratamiento con fingolimod aumenta los niveles de factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado del cerebro para apoyar la supervivencia neuronal y mejorar las funciones motoras.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Sistema inmunitario

Efectos sobre las cifras de células inmunitarias de la sangre. Después de la administración de la primera dosis de 0,5 mg de fingolimod, la cifra de linfocitos disminuye a cerca del 75% del valor inicial en un plazo de 4 a 6 horas. Dicha cifra continua disminuyendo a lo largo de dos semanas con la administración diaria continua hasta alcanzar su nivel mínimo de casi 500 células /ul (aproximadamente el 30% de la cifra inicial). En el 18% de los pacientes se han observado mínimos por debajo de 200 células/ul en al menos una ocasión. La cifra baja de linfocitos persiste con la administración diaria crónica.

La mayoría de los linfocitos T y B circulan habitualmente entre órganos linfoides, y fingolimod afecta principalmente a estas células. Entre el 15 y el 20% de los linfocitos T son linfocitos de fenotipo efector y de memoria, es decir, células que desempeñan una función importante en la vigilancia inmunitaria periférica. Este subgrupo de linfocitos normalmente no se traslada a órganos linfoides y por ese motivo no es afectado por fingolimod. El número de linfocitos periféricos aumenta unos días después de suspender el tratamiento con fingolimod y la cifra generalmente se normaliza en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod reduce levemente el número de neutrófilos a cerca del 80% del valor inicial. Fingolimod no afecta a los monocitos.

Frecuencia y ritmos cardíaco

Fingolimod reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (ver reacciones adversas). El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las 6 horas después de la primera dosis y el 70% del efecto cronotrópico negativo se manifiesta el primer día. La frecuencia cardíaca regresa progresivamente al valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico.

El tratamiento con fingolimod no afecta a las respuestas autónomas del corazón, como la variación diurna de la frecuencia cardíaca y la respuesta al ejercicio.

Al inicio del tratamiento con fingolimod, se observa un aumento de extrasístoles auriculares, pero no una mayor frecuencia de fibrilación o aleteo auriculares ni de arritmias o de ectopias ventriculares. El tratamiento con fingolimod no se asocia a una disminución del gasto cardíaco. La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por fingolimod puede revertirse con atropina, isoproterenol o salmeterol.

Potencial de prolongación del intervalo QT

En un estudio exhaustivo con dosis de 1,25 o 2,5 mg de fingolimod el estado estacionario sobre el intervalo QT, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTc cuando todavía persistía el efecto cronotrópico negativo del fármaco, con un límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 . No se observa una correlación entre la dosis (o exposición) y el efecto de 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 este absoluto o relativo con respecto al inicio. En los estudios en esclerosis múltiple, no se apreció una prolongación clínicamente importante del intervalo QT.

Función pulmonar

El tratamiento con dosis únicas o múltiples de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas no se asoció con un aumento detectable de la resistencia de la vía aérea medida a través de FEV1 y flujo espiratorio forzado de 25 a 75% de la capacidad vital forzada (FEF25-75). Sin embargo, dosis únicas de ≥ 5 mg de fingolimod (10 veces la dosis recomendada) se asociaron con un aumento de la resistencia de la vía aérea dosis-dependiente. El tratamiento con dosis múltiples de fingolimod, de 0,5; 1,25 o 5 mg no se asocia con una alteración de la oxigenación, la desaturación de oxígeno con el ejercicio o aumento en la respuesta de la vía aérea a la metacolina. Los pacientes en tratamiento con fingolimod presentan una respuesta normal a los agonistas inhalatorios.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Fingolimod se absorbe de forma lenta (t_{max} de 12-16 horas) y considerable ($>85\%$; el cálculo se basa en la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos fecales extrapolada al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta aparente es elevada (93%). La ingestión de alimentos no altera la C_{max} de fingolimod o de fingolimod-fosfato ni la exposición (ABC) a dichas sustancias.

Por consiguiente, Gladier® se puede administrar con independencia del horario de la comida (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones sanguíneas estacionarias en un plazo de 1 o 2 meses y las concentraciones estacionarias son casi diez veces mayores que la dosis inicial.

Distribución

Fingolimod se distribuye ampliamente entre los eritrocitos, siendo la fracción en células sanguíneas del 86%. La absorción de fingolimod-fosfato en las células sanguíneas es menor ($<17\%$). Fingolimod y fingolimod-fosfato se hallan altamente unidos a proteínas ($>99,7\%$).

La insuficiencia renal o hepática no altera la unión a proteínas de fingolimod ni de fingolimodfosfato.

Fingolimod se distribuye ampliamente entre los tejidos orgánicos y su volumen de distribución es de alrededor de 1200 $\pm$ 260 litros.

Un estudio en cuatro sujetos sanos que recibieron una dosis única intravenosa de fingolimod marcado con un isótopo del yodo demostró que fingolimod ingresa en el cerebro. En un estudio realizado en 13 varones enfermos de esclerosis múltiple que recibieron Gladier® 0,5 mg/día en el estado estacionario, la cantidad de fingolimod (y fingolimod-fosfato) en el semen era más de 10000 veces menor que la dosis administrada (0,5 mg).

Metabolismo

La biotransformación de fingolimod en el ser humano ocurre básicamente por tres vías: por fosforilación estereoselectiva al metabolito farmacológicamente activo, el (S)-enantiómero del fingolimod fosfato, por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por

CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas, y la consiguiente degradación de tipo cetoácida a metabolitos inactivos, y por formación de análogos ceramídicos de fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos.

Tras administraciones orales únicas (14C)-fingolimod, los principales componentes radioactivos hasta 816 horas después de la administración, son el propio fingolimod (23,3%), el fingolimod fosfato (10,3%) y metabolitos inactivos como el ácido carboxílico M3 (8,3%), ceramida M29 (8,9%) y ceramida M30 (7,3%).

Eliminación

La depuración sanguínea de fingolimod es de 6,3+/- 2,3 L/h y la vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6 a 9 días, en promedio. En la fase terminal, las concentraciones sanguíneas del fingolimod-fosfato disminuyen en paralelo con las del fingolimod, y las vidas medias de ambos son similares. Después de una administración oral, alrededor del 81 % de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y fingolimod-fosfato no se excretan inalterados en la orina, pero son los principales componentes de las heces, con cantidades que representan menos del 2,5% de la dosis en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

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

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal: Gladier® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los ensayos pivotaes de esclerosis múltiple. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética de fingolimod administrado en dosis únicas (de 1 o 5 mg), cuando se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada, y grave, no reveló cambios en la C_{max} de fingolimod, pero sí un aumento del ABC en un 12%, un 44% y un 103%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga en un 49-50 % en la insuficiencia hepática moderada o grave. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), la C_{max} de fingolimod fosfato se redujo en un 22% y el ABC aumento un 38%.

La farmacocinética de fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Aunque la insuficiencia hepática induce cambios en la disposición (o destino) de fingolimod y de fingolimod-fosfato, la magnitud de tales cambios indica que no es necesario modificar la dosis de fingolimod en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B).

Fingolimod no debe usarse en los pacientes que padezcan de insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). **Pacientes Pediátricos:** No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Gladier® en los pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. Gladier® no está indicado para uso pediátrico.

Pacientes geriátricos

El modo de eliminación y los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indican que no será necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada.

POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población destinataria en general: La dosis recomendada de Gladier® es una cápsula de 0,5 mg una vez al día por vía oral, con o sin alimentos. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual.

Al inicio del tratamiento con Gladier® se deberá observar a todos los pacientes durante 6 horas después de la primera dosis con la medición del pulso y la presión arterial cada hora para controlar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”, bradiarritmia).

Por recomendaciones relacionadas con cambiar a los pacientes de otras terapias modificadoras de la enfermedad a Gladier®

,ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES: Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras”.

Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis se debe monitorear con un ECG continuo, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico y , después de administrar la segunda dosis de Gladier®, se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier® se debería disponer de un examen oftalmológico (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”, “Infecciones” y “Edema macular”).

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

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

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

Posología en poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Gladier® (ver “Características farmacológicas/ propiedades”) en pacientes con disfunción renal.

Alteración hepática: No es necesario ajustar la dosis de Gladier® en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Gladier® no debe utilizarse en los pacientes con

disfunción hepática grave (Clase C de Child-Pugh) (Ver “Características Farmacológicas/Propiedades”).

Pacientes pediátricos

No está indicado el uso de Gladier® en pacientes pediátricos (ver “Características farmacológicas/Propiedades”).

Pacientes Geriátricos

Debe emplearse con cuidado en pacientes mayores a 65 años de edad. (ver “Características farmacológicas/Propiedades”).

Pacientes diabéticos

Gladier® debe utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus, debido al mayor riesgo de edema macular (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

CONTRAINDICACIONES

-Síndrome de inmunodeficiencia.

- 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.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Pacientes con un bloqueo atrioventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.
- Pacientes quienes en los últimos meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III/IV.
- Historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.
- Intervalo QTc $\geq$ 500 ms al inicio del tratamiento.
- Tratamiento con sustancias anti-arrítmicas de Clase Ia o Clase III.
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Infecciones: Un efecto farmacodinámico importante de Gladier® es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores iniciales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES”).

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier® se debería disponer de un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses).

Los efectos de Gladier® sobre el sistema inmunitario (ver “Características farmacológicas/ propiedades”) pueden incrementar el riesgo de infecciones (ver “Reacciones Adversas”). Por lo tanto, se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia.

Como fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo después de la suspensión definitiva del tratamiento, es necesario permanecer atentos a los signos de infección durante dicho periodo (ver “Suspensión definitiva del tratamiento”).

Los tratamientos antineoplásicos, inmunodepresores o inmunomoduladores deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario.

Las decisiones específicas en cuanto a la posología y duración del tratamiento con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La administración conjunta de un tratamiento breve con corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los ensayos clínicos de fase III, en comparación con placebo. Basándose en estos datos, un tratamiento breve de corticosteroides (de hasta 5 días) se puede utilizar en combinación con Gladier® (ver “REACCIONES ADVERSAS” e “Interacciones”).

Hay que pedir a los pacientes que reciban Gladier® que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de Gladier®, y antes de reanudar el tratamiento, se debe sopesar los riesgos y beneficios de su administración.

Se han reportado casos aislados de meningitis criptocócica en la post-comercialización (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Si se diagnostica meningitis criptocócica, se deberá iniciar el tratamiento apropiado.

Es necesario evaluar si el paciente presenta anticuerpos contra la varicela antes del tratamiento con Gladier®. Se recomienda que los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra la varicela, se sometan a las pruebas de anticuerpos del virus de la varicela zoster (VZV) antes de iniciar el tratamiento con Gladier®. Se recomienda un ciclo completo de vacunación en los pacientes sin anticuerpos contra la varicela, antes de iniciar el tratamiento con Gladier® (ver “REACCIONES ADVERSAS”). El inicio del tratamiento debe posponerse durante 1 mes para permitir que la vacunación tenga efecto protector pleno.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con fingolimod. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se han observado casos de LMP después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a natalizumab, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Además se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. La LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado

la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con fingolimod.

También cabe destacar que un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Durante las RM rutinarias (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado una LMP.

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con fingolimod.

Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con fingolimod teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.

Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (ver “Reacciones Adversas”), en el 0,5 % de los pacientes tratados con Gladier® 0,5 mg principalmente en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftalmológico previo y al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Gladier® los pacientes refieren trastornos visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo y de la macula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edemas maculares (ver “Reacciones Adversas”). No se ha estudiado Gladier® en pacientes afectados de esclerosis múltiple y de diabetes mellitus a la par. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de un examen oftalmológico antes de instaurar la terapia con Gladier®, así como de exámenes periódicos durante la misma.

No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con Gladier® en los pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con Gladier® es necesario considerar los beneficios y riesgos para el paciente.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gladier® se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1). En los pacientes que reciben 0,5 mg de fingolimod (Gladier® 0,5 mg), dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Los pacientes con bradicardias fueron generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaron síntomas leves o moderados, como mareos, cansancio, palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento de Gladier® se ha asociado con retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en la forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach) en menos del 0,2 % de los pacientes que recibieron 0,5 mg de fingolimod (Gladier®). Los trastornos de conducción eran normalmente transitorios, asintomáticos, usualmente no requerían tratamiento y se resolvían en las primeras 24 horas de tratamiento. Durante la post comercialización de Gladier® se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Por consiguiente al inicio del tratamiento con Gladier®, se recomienda la observación de todos los pacientes, determinando el pulso y la presión arterial cada hora, durante un periodo de 6 horas por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe emprender un tratamiento adecuado, según proceda, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instruir un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Gladier®, se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis. También se requiere observaciones adicionales hasta que el hallazgo se haya resuelto:

- Si la frecuencia cardíaca, 6 horas después de administrar la dosis, es < 45 latidos por minuto o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón).
- Si el ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si el ECG de las 6 horas indica un intervalo $QT_c \geq 500$ ms, habrá que monitorear al paciente durante la noche.

Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Gladier® no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobitz de tipo II) o mayor, síndrome sinusal o bloqueo sinoauricular. Gladier® no debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión desregulada o periodos de apnea grave no tratada durante el sueño, pues la bradicardia extrema puede ser muy mal tolerada en estos pacientes (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Dado que el inicio del tratamiento con Gladier® deriva en una disminución de la frecuencia cardíaca, y por lo tanto, en una prolongación del intervalo QT, pacientes que tienen una prolongación significativa del QT ($QT_c > 470$ ms (mujeres) o > 450 ms varones) antes de la dosificación o en la observación de 6 horas, en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT) o en un tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT, con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ejemplo,

citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados por 24 hs con ECG continuo bajo supervisión médica (ver “Interacciones”).

El uso de Gladier® en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en el análisis de riesgo-beneficio. Si se considera el tratamiento con Gladier®, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de instituir un monitoreo apropiado para la iniciación de tratamiento.

Gladier® no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con anti arrítmicos de clase Ia (como la quinidina o la procainamida) o de clase III (como la amiodarona o el sotalol). Los antiarrítmicos de clase Ia y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular en entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Gladier® produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Gladier® no debe administrarse concomitantemente con dichos fármacos.

La experiencia con Gladier® es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem, o ivabradina), u otras sustancias que puedan disminuir dicha frecuencia (p.ej. digoxina). Como el inicio del tratamiento con Gladier® también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Gladier® puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular.

Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con Gladier® no debe instaurarse en pacientes que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con tales sustancias. Si se tiene pensado administrar Gladier®, 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 (ver “Interacciones”).

Reinicio del tratamiento después de una interrupción

Si se suspende el tratamiento con Gladier® por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento, podrían volver a observarse los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular en el reinicio del tratamiento, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primer dosis) como para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción de un día o más; y durante la tercer y cuarta semana los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

Suspensión definitiva del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Gladier®, es necesario que el médico esté al tanto de que fingolimod permanece en la sangre y ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1 o 2 meses tras la suspensión del tratamiento. La instauración de otras terapias durante este período dará por resultado una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con Gladier® puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario obrar con prudencia.

PRECAUCIONES

Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Gladier® y hasta dos meses después del mismo (ver "Suspensión definitiva del tratamiento"). Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos.

Función hepática

Aumento de las enzimas hepáticas, principalmente elevación de alanina aminotransaminasa (ALAT), han sido reportados en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gladier®. En los estudios clínicos ocurrió un aumento de 3 veces o mayor de ALAT en 8,0% de los pacientes tratados con Gladier® 0,5 mg y el medicamento se discontinuó si el aumento excedía unas 5 veces el valor. Luego de la re-iniciación del tratamiento en algunos pacientes ocurrió una recurrencia de la elevación de ALAT, apoyando una relación con la droga.

Niveles de transaminasa y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con Gladier®. En aquellos pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben analizarse las enzimas hepáticas y discontinuarse Gladier® si se confirma una lesión hepática significativa (ver "Función hepática" en "REACCIONES ADVERSAS"). A pesar de no contarse con datos para establecer que los pacientes con hepatopatía preexistente se encuentran en riesgo de desarrollar hepatogramas con valores alterados con el tratamiento con Gladier®, debe ejercerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

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

En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución, debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod.

Se deberían realizar análisis de función hepática incluyendo bilirrubina sérica antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento, luego de 1, 3, 6, 9, 12 meses de iniciado y a partir de allí en forma periódica hasta los 2 meses luego de discontinuar el tratamiento. En ausencia de síntomas clínicos, si las transaminasas hepáticas tienen un valor elevado:

- mayor de 3 veces el límite superior normal (LSN), pero menor de 5 veces el LSN sin incremento de bilirrubina sérica, debería instituirse un monitoreo más frecuente de bilirrubina y fosfatasa alcalina.
- al menos 5 veces el LSN o al menos 3 veces el LSN asociado con un incremento de la bilirrubina sérica, debería discontinuarse el Fingolimod. Si las concentraciones séricas regresan a lo normal, puede establecerse el tratamiento con Fingolimod fundamentando el mismo luego de una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo para el paciente.

En presencia de síntomas clínicos sugestivos de disfunción hepática:

- deben chequearse inmediatamente las enzimas hepáticas y la bilirrubina y discontinuar el Fingolimod en caso de confirmar un daño hepático significativo.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Casos raros de Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) se han reportado en dosis de 0,5 mg en ensayos clínicos y en postcomercialización (ver "REACCIONES

ADVERSAS”). Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza severo de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia isquemia cerebrovascular o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento pueda dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Gladier® debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

Efectos en la presión arterial

Gladier® debe administrarse con precaución en los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, y este incremento persistía con la continuación del tratamiento.

Efectos respiratorios

Gladier® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Neoplasmas cutáneos

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

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

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, fingolimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen 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 deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. (Ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia)

Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores

Cuando se sustituye un tratamiento de otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gladier®, la vida media y modo de acción de la otra terapia debe ser considerada con el fin de evitar un efecto inmune aditivo, mientras al mismo tiempo se minimiza el riesgo de re-activación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gladier®, un estudio reciente completo del recuento sanguíneo (es decir, después de la discontinuación del

tratamiento previo) deberá estar disponible para garantizar que cualquier efecto inmunológico de tales terapias (por ejemplo, las citopenias) han sido resueltos.

Interferón beta, Acetato de glatiramer o Dimetilfumarato

Gladier® puede generalmente ser iniciado inmediatamente después de la discontinuación de Interferon , Acetato de glatiramer, o Dimetilfumarato.

Natalizumab o teriflunida

Debido a la vida media prolongada de natalizumab o teriflunida, se requiere cautela cuando se cambia a los pacientes de estas terapias a Gladier® por los potenciales efectos inmunes aditivos. Se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para instaurar la terapia con Gladier®, evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por Gladier®. La eliminación de natalizumab por lo general tarda hasta dos o tres meses siguientes a la discontinuación.

Teriflunomida también se elimina lentamente desde el plasma. Sin un procedimiento de eliminación exagerado, la depuración de teriflunomida desde el plasma puede tardar varios meses y hasta dos años.

Un procedimiento de eliminación acelerado se describe en la información del producto teriflunomida.

Alemtuzumab

Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en la información de este producto, el inicio de tratamiento con Gladier® luego de alemtuzumab no se recomienda a menos que los beneficios del tratamiento con Gladier® claramente superen los riesgos para cada paciente individual.

Interacciones

Interacciones farmacodinamias: Los antineoplásicos, inmunodepresores o inmunomoduladores deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario.

Las decisiones específicas en cuanto a la dosis y duración del tratamiento concomitante con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de una terapia corticosteroidea breve (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la frecuencia total de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los ensayos clínicos de Fase III, en comparación con placebo (ver “ADVERTENCIAS”, “PRECAUCIONES” Y “REACCIONES ADVERSAS”).

También se debe tener cuidado a la hora de sustituir por Gladier® un medicamento de acción prolongada que afecte al sistema inmunitario, como el natalizumab o la mitoxantrona (ver “Advertencias” y “Precauciones”: Tratamiento previo con inmunodepresores”).

Cuando fingolimod se usa con atenolol, se observa una reducción adicional de la frecuencia cardíaca igual al 15% al inicio del tratamiento con fingolimod, pero este efecto no se observa con diltiazem. Debido a la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con Gladier® no debe iniciarse en pacientes que reciben betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de disminuir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (como la digoxina) debido a los efectos potenciales aditivos en la

frecuencia cardiaca. Si se considera el tratamiento con Gladier®, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardiaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento, incluyendo monitoreo continuo de 24 horas luego de la primera dosis (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

Durante el tratamiento con Gladier® y hasta dos meses después del mismo, las vacunas pueden ser menos eficaces. El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección, por lo que debe evitarse (ver “Reacciones Adversas”).

Interacciones farmacocinéticas: Fingolimod es metabolizado principalmente por el citocromo humano CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas CYP4F. Los estudios in vitro en hepatocitos indicaron que CYP3A4 pueden contribuir al metabolismo de fingolimod en el caso de fuerte inducción de CYP3A4.

Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inhibir el metabolismo de la comedicación: Los estudios de inhibición in vitro realizados en microsomas hepáticos humanos con sustratos metabólicos específicos indicaron que fingolimod y fosfato de fingolimod tienen poca capacidad, o ninguna en absoluto, para inhibir la actividad de las enzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11). Así pues, es poco probable que fingolimod o fosfato de fingolimod vayan a reducir la depuración de fármacos que son sustratos metabólicos de las principales isoformas del citocromo P450.

Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inducir su propio metabolismo y/o el metabolismo de la comedicación: Se examinó el potencial del fingolimod para inducir el ARNm del CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y de la ABCB1 (P-gp) o la actividad del CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 Y CYP2C9 CYP2C19 y del CYP4F2 en hepatocitos humanos primarios. Fingolimod no indujo el ARNm, ni la actividad de las diferentes enzimas del CYP y de la ABCB1 con respecto al control con vehículo, de modo que no cabe esperar una inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP450 o de la ABCB1(P-gp) por parte de fingolimod a las concentraciones terapéuticas. Los experimentos in vitro no proporcionaron indicios de inducción de CYP por parte de fosfato de fingolimod.

Capacidad de fingolimod y de fosfato de fingolimod para inhibir el transporte activo de la comedicación: En base a los datos in vitro, no es de esperar que fingolimod o fosfato de fingolimod inhiban la absorción de medicamentos o de productos biológicos transportados por los transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (polipéptidos OATP1B1, OATP1B3) o el polipéptido taurocolato de sodio de cotransporte (NTCP). Tampoco cabe esperar que inhiban la expulsión de medicamentos y/o de productos biológicos transportados por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de secreción de sales biliares (BSEP) o la proteína 2 asociada a multirresistencia farmacológica (MRP2), o la P-glicoproteína (P-gp) a concentraciones terapéuticas.

Anticonceptivos orales: La administración diaria de 0,5 mg de fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no alteró la exposición a estos últimos. La exposición a fingolimod y a fosfato de fingolimod concordaban con las registradas en estudios previos. No se han realizado estudios de interacción con

anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos, pero no cabe esperar que fingolimod altere la exposición a los mismos.

Ciclosporina: La farmacocinética de fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estacionario, la farmacocinética de la ciclosporina en el estado estacionario tampoco se vio alterada por la administración de fingolimod en dosis únicas o repetidas (durante 28 días). Estos datos indican que es improbable que fingolimod vaya a reducir o incrementar la depuración de algún fármaco que se elimine principalmente a través de CYP3A4 y que la inhibición de CYP3A4 es improbable que reduzca el aclaramiento de fingolimod.

La inhibición potente de los transportadores PgP, MRP2 y OATP-C no afecta al destino de fingolimod.

Ketoconazol: La coadministración de 200 mg de ketoconazol dos veces al día en el estado estacionario y de una dosis única de 5 mg de fingolimod provocó un aumento moderado del ABC de fingolimod y de fosfato del fingolimod (el ABC fue 1,7 veces mayor), debido a la inhibición de CYP4F2.

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem: La administración de isoproterenol o de atropina no alteró la exposición a fosfato de fingolimod o a fingolimod administrado en dosis únicas. Además, la farmacocinética de dosis únicas de fingolimod y de fosfato de fingolimod y la farmacocinética en el estado estacionario del atenolol y el diltiazem permanecieron invariables cuando los dos últimos fármacos se administraron con fingolimod.

Carbamazepina: La coadministración de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y una dosis única de 2 mg de fingolimod, tuvieron un efecto débil en el ABC de fingolimod y fingolimod-fosfato, disminuyendo ambos en un 40%. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce.

Análisis farmacocinético poblacional de interacciones farmacológicas posibles: Un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con esclerosis múltiple no aportó pruebas de que la fluoxetina y paroxetina (como inhibidores potentes del CYP2D6) y carbamazepina (como inductor enzimático potente) afecten de forma significativa las concentraciones de fingolimod o de fosfato de fingolimod. Además, las sustancias de prescripción usual que se indican a continuación carecieron de efectos clínicamente importantes ($\leq 20\%$) sobre las concentraciones de fingolimod o de fosfato de fingolimod: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoides y anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio: Fingolimod reduce la cifra de linfocitos de la sangre mediante su redistribución entre órganos linfoides secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de la sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos de un paciente tratado con Gladier®.

Las pruebas de laboratorio que exigen el uso de células mononucleadas circulantes (linfocitos) requieren un volumen mayor de sangre a causa del menor número de linfocitos circulantes.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres

Fingolimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo. Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir del riesgo grave para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con Gladier®, ya que la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento.

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

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, los datos poscomercialización sugieren que el uso de fingolimod está asociado con un incremento del doble en el riesgo de malformaciones congénitas mayores cuando se administra durante el embarazo, comparado con la tasa observada en la población general (2-3%; EUROCAT).

Las malformaciones mayores notificadas más frecuentemente fueron las siguientes:

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

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis.

Por consiguiente, fingolimod está contraindicado durante el embarazo. El tratamiento con fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con fingolimod, se debe discontinuar el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías.

Lactancia: Durante la lactancia fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados. Debido a la posibilidad de que fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Gladier® 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de perfil de seguridad

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos D2301 (FREEDOMS) y D2309 (FREEDOMS II) con fingolimod. También se notifican las reacciones adversas procedentes de la experiencia poscomercialización con fingolimod mediante informes de casos espontáneos o casos de la bibliografía. 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 $< 1/100$).

<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).

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Gripe Sinusitis
Frecuentes:	Infecciones por virus herpes Bronquitis Tiña versicolor
Poco frecuentes:	Neumonía
Frecuencia no conocida:	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)** Infecciones criptocócicas**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Frecuentes:	Carcinoma de células basales
Poco frecuentes:	Melanoma maligno****
Raras:	Linfoma*** Carcinoma de células escamosas****
Muy raras:	Sarcoma de Kaposi****
Frecuencia no conocida:	Carcinoma de células de Merkel***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Linfopenia Leucopenia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Edema periférico***
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento***
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ánimo depresivo

Infecciones e infestaciones	
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Mareo Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con GLADIER***
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Poco frecuentes:	Edema macular
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Muy raras:	Inversión de la onda T***
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Tos
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea
Poco frecuentes:	Náuseas***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Dolor de espalda
Frecuentes:	Mialgia Artralgia Eczema Alopecia Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Astenia

Infecciones e infestaciones	
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma, aspartato transaminasa)
Frecuentes:	Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes:	Disminución del recuento de neutrófilos
* No notificado en los ensayos FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos. ** En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica). *** Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía **** La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a fingolimod 0,5 mg de más de 24.000 pacientes en todos los ensayos clínicos.	

* No notificado en los ensayos FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos.

** En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica).

*** Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

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

Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VVZ], virus John Cunningham [VJC] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (por ejemplo criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales.

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

Edema macular

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gladier®) y en el 1,1 % de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg.

La mayoría de los casos descritos en los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o una menor agudeza visual, pero otros fueron asintomáticos y se les diagnosticó el edema durante un examen oftalmológico ordinario. El edema macular mejoró o se resolvió de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es del 17% en los pacientes con dichos antecedentes y del 0,6% en los pacientes sin antecedentes).

No se ha estudiado la administración de Gladier® en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 o 5 mg de fingolimod (Gladier®) duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe esperar que los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus sean más propensos a padecer edemas maculares (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gladier® reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y puede asociarse a retrasos en la conducción auriculoventricular (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca tras la ingestión de la primera dosis se registró 4 o 5 horas después de dicha ingestión, con disminuciones de la frecuencia cardíaca media, medida a través del pulso, de 8 latidos por minuto con Gladier® 0,5 mg. La segunda dosis puede provocar una disminución leve adicional.

En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en los pacientes tratados con Gladier® 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7 % de los pacientes del grupo de Gladier® 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferon intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Gladier® 0,5 mg.

Desde la comercialización del producto, se han observado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y resolución espontánea, durante el periodo de observación de seis horas en pacientes tratados con Gladier®. El paciente se recuperó espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en estudios clínicos como en la comercialización fueron transitorios, asintomáticos y se resolvieron en un plazo de 24 horas durante el tratamiento.

La mayoría de los pacientes no necesitaron intervención médica, pero en los estudios clínicos a un paciente del grupo fingolimod 0,5 mg recibió isoproterenol contra un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz tipo I). Desde la comercialización de Gladier®, durante las 24 horas posteriores a la administración de la dosis, se han descrito acontecimientos aislados de manifestación retardada tales como asistoles transitorias y muerte sin causa aparente. La medicación o las enfermedades pre-existentes han sido factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con Gladier® es dudosa.

Presión arterial

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gladier®) se asoció a un aumento leve de casi 1 mmHg (en promedio) de la presión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Gladier® 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes del grupo del placebo.

Función hepática

Un aumento de las enzimas hepáticas (mayormente elevación de ALAT) ha sido reportado en pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod. En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de ALAT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ($\geq 3 \times \text{LSN}$) e igual o superior al quintuple de dicho límite ($\geq 5 \times \text{LSN}$) respectivamente, comparando con las cifras correspondientes en el grupo placebo de 1,9% y 0,9% respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en un plazo de 6-9 meses. Las concentraciones plasmáticas de ALAT volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la suspensión de Gladier® aproximadamente. En un número reducido de pacientes, quienes padecieron elevaciones de ALAT $\geq 5 \times \text{LSN}$ y prosiguieron el tratamiento con el producto, las elevaciones se normalizaron en unos 5 meses (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Aparato Respiratorio

Se observaron reducciones menores dosis-dependientes, de los valores del volumen espiratorio forzado (VEF-1) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) con el tratamiento de fingolimod que comenzaron al mes y permanecieron estables luego. Al mes 24, la reducción respecto de los valores basales en porcentaje del VEF-1 previsto fue del 2,7% para fingolimod 0,5 mg y 1,2% para placebo, diferencia que resolvió al discontinuar el tratamiento. Para la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron de 3,3% para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Episodios 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).

Linfomas

Se han dado casos de linfoma en los estudios clínicos y durante la comercialización de Gladier®. Los casos reportados fueron de naturaleza heterogénea, incluyendo linfomas de células B y células T. La relación con Gladier® es incierta.

SOBREDOSIFICACIÓN

Voluntarios sanos, toleraron bien las dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg). A la dosis de 40 mg, 5 o 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o malestar torácico, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad leve de las vías respiratorias.

Fingolimod puede inducir bradicardia al inicio del tratamiento. La disminución de la frecuencia cardíaca suele comenzar en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor máximo en un plazo de 6 horas después de la administración. Ha habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total de carácter transitorio, que se resolvieron espontáneamente (Ver “Advertencias” “Precauciones” y “Reacciones adversas”).

En caso de sobredosis en un paciente que recibe Gladier® por primera vez, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, la cual puede incluir el monitoreo nocturno del paciente. Es necesario determinar periódicamente la frecuencia del pulso y la presión arterial y realizar electrocardiogramas (ver “Posología/ Dosificación- Modo de administración”, “Advertencias” y “Precauciones”).

Ni la diálisis ni la plasmaféresis eliminarán el fingolimod del organismo de forma significativa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación accidental, de inmediato concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777 – 0800-333-0160

MODO DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar este medicamento en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, dentro de su envase original, junto con su prospecto.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA.

Gladier® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.

PRESENTACIONES

Blisters de Aluminio/PVC por 14, 28, 56 y 280 Cápsulas duras, siendo este último “para uso hospitalario exclusivamente”.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.361

www.eczane.com.ar
Laprida 43 – Avellaneda
Provincia de Buenos Aires
Tel: (011) 5263-9727
Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso
Elaborado en Dean Funes 353 - Avellaneda.
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

Fecha de ultima revisión: Abril de 2024.