

17/05/2012

SIM EXPRESS
Información dirigida a los profesionales de la salud

Fingolimod

Agente inmunosupresor selectivo. Modulador de los receptores de la esfingosina. Código ATC: L04AA27

Mecanismo de acción

Fingolimod hidrocloreuro es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa a *fingolimod* fosfato (metabolito activo), el cual modula los receptores de la esfingosina-1-fosfato (E1F)¹. El *fingolimod* fosfato se une a los receptores de E1F de los linfocitos y bloquea la capacidad de estas células de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y una disminución de los linfocitos circulantes, sin afectar la función de los mismos². Como consecuencia de esta redistribución, se reduce la infiltración de los linfocitos al Sistema Nervioso Central (SNC) y con ello disminuye el riesgo de provocar inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes con Esclerosis Múltiple.

Algunos datos experimentales sugieren que el *fingolimod* no solo modularía los receptores E1F que se encuentran en los linfocitos sino que podría afectar también a dichos receptores presentes sobre los astrocitos³ que rodean la vaina mielínica axónica, favoreciendo la aparición de efectos neuroprotectores y/o reparadores.

Dosificación

Adultos

Esclerosis múltiple recidivante

Dosis recomendada: 0,5 mg/una vez al día, vía oral. Los pacientes deben ser observados por 6 horas luego de la primera dosis, por si se presentan signos y síntomas de bradicardia. Puede administrarse con o sin los alimentos.

Interrupción del tratamiento

Si la administración del medicamento se interrumpe por un día o más durante las primeras 2 semanas de tratamiento, por más de 7 días durante la tercera y cuarta semana de la terapia o por más de 14 días después del primer mes de tratamiento, se recomienda monitorear al paciente en la primera dosis al reiniciar el tratamiento.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve a moderada.

¹ *Fingolimod* fosfato actúa sobre 4 de los 5 receptores de esfingosina-1-fosfato (E1F) identificados (E1F1, 3, 4 y 5). Los receptores de E1F se expresan en varios tipos de células (incluyendo linfocitos y células neurales).

² El tratamiento crónico con *fingolimod* ocasiona una reducción del recuento de linfocitos, especialmente de linfocitos T y B que circulan a través de los órganos linfoides. Sin embargo, los linfocitos que circulan en sangre periférica, implicados principalmente en la defensa inmunológica periférica, no son afectados significativamente por este fármaco. En este sentido, el *fingolimod* reduce levemente (20%) los niveles de neutrófilos y prácticamente no afecta a los de monocitos.

³ El *fingolimod* atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE).

Niños

La seguridad y eficacia de *fingolimod* , en personas menores de 18 años, no han sido establecidas.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad oral es de 93%. La ingestión con los alimentos no afecta la exposición del fármaco (*fingolimod*) ni del metabolito activo (*fingolimod fosfato*). Tampoco son alterados los valores de la C_{máx} ni el AUC.

Distribución: tanto el *fingolimod* como el *fingolimod fosfato* se hallan unidos a las proteínas plasmáticas en un 99,7% o más.

El 86% del *fingolimod* y el 14 % del *fingolimod fosfato* se distribuye en los glóbulos rojos sanguíneos.

Se desconoce si atraviesa la placenta.

Metabolismo: hepático extenso. El *fingolimod* sufre biotransformación oxidativa vía el sistema de las isoenzimas del Cit. P450, principalmente por el Cit. P4F2. Otras isoenzimas que intervienen en el metabolismo, en forma menos extensa, son las del Cit. P2D6, 2E1, 3A4 y 4F12.

Excreción: el 81% de la dosis administrada se puede recuperar en orina como metabolito inactivo; no se excreta ni *fingolimod* ni *fingolimod fosfato* como moléculas intactas.

En las heces se eliminan, menos del 2,5% de *fingolimod* y menos del 2,5% de *fingolimod fosfato* .

Tiempo de vida media: 6 a 9 días. El tiempo de vida media de *fingolimod* y su metabolito *fingolimod fosfato* , aumenta aproximadamente en un 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: bloqueo auriculoventricular (3,7%), bradiarritmia (0,5-4%), hipertensión (6%).

Efectos dermatológicos: tiña (4%). Se reportaron casos de melanoma maligno.

Efectos gastrointestinales: diarrea (12%), gastroenteritis (5%).

Efectos hematológicos: leucopenia (3%), linfocitopenia (4%), linfocitopenia severa (18%).

Efectos hepáticos: aumento de las enzimas hepáticas (14%).

Efectos inmunológicos: infección por herpes virus (9%).

Se reportaron casos de linfomas en la etapa de precomercialización (desórdenes linfoproliferativos de células T cutáneas, linfoma difuso de células B), aunque la causalidad fue incierta debido al escaso número de casos y a la corta duración de la exposición.

Efectos musculoesqueléticos: dolor de espalda (12%).

Efectos neurológicos: dolor de cabeza (25%).

Efectos oftalmológicos: visión borrosa (4%), edema macular (0,4%), dolor en los ojos (3%).

Efectos respiratorios: bronquitis (8%), tos (10%), disnea (8%), influenza (13%), sinusitis (7%).

Fingolimod puede causar reducción del volumen de aire eliminado durante el primer segundo de espiración forzada (FEV₁, sigla en inglés) y de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO, sigla en inglés), dentro del mes de iniciado el tratamiento.

Se ha reportado el caso de un paciente que falleció, dentro de las 24 hs de recibir la primera dosis de *fingolimod* , si bien aún no se ha podido establecer la relación entre el uso del medicamento y las causas. Ello se encuentra bajo investigación.⁴

⁴ FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (*fingolimod*). 02/12/2011.

En Argentina, este fármaco se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgos (PGR).⁵

Embarazo y lactancia

Fingolimod, pertenece a la **Categoría C** de la clasificación de la FDA para su uso en el embarazo, en todos los trimestres. Estudios en animales han mostrado efectos adversos (tanto teratogénicos como embriocidas) sobre el feto, pero no hay estudios clínicos controlados en mujeres embarazadas. El fármaco solamente debería usarse si los beneficios potenciales para la madre justifican el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si *fingolimod* es excretado en la leche materna humana. *Fingolimod* se excreta en leche materna de ratas. La evidencia disponible y/o los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar los riesgos del niño cuando *fingolimod* es usado durante la **lactancia**. Hasta que se disponga de más datos, se debe considerar la importancia del fármaco para la madre y decidir si es necesario discontinuar la lactancia o el *fingolimod*.

Precauciones y Advertencias

- Monitorear al paciente ya que se han reportado casos de bradicardia incluso asintomática; se puede presentar dentro de la hora y hasta las 6 horas de iniciado el tratamiento aunque puede observarse hasta las 24 hs después de la primera dosis. También se han reportado retraso en la conducción aurículoventricular (AV), bloqueo AV de 1º, 2º y 3º grado, bloqueo AV con escape de la unión AV, incluyendo asistolia transitoria y muerte.
- Controlar la Presión Arterial (PA) de los pacientes ya que se ha reportado aumento de la PA e hipertensión.
- Monitorear a los pacientes con factores de riesgo cardíaco, incluyendo: bloqueo aurículoventricular, bloqueo cardíaco sinoauricular, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, apnea del sueño severa no tratada y antecedentes de infarto de miocardio, paro cardíaco, bradicardia, síncope recurrente; además a los pacientes con enfermedad cerebrovascular ya que puede ocurrir intolerancia a la primera dosis y manifestarse con bradicardia o alteraciones en el ritmo cardíaco.
- Controlar a los pacientes que presentan prolongación del intervalo QT o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT (hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome congénito de QT prolongado, administración de fármacos que prolongan el intervalo QT).
- Al inicio del tratamiento debe tenerse precaución en pacientes que reciben beta bloqueantes u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardíaco (por ej.: verapamilo, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina), debido al efecto aditivo.
- Realizar un hemograma antes de iniciar y periódicamente durante el tratamiento. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/L$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución.
- Se ha reportado edema macular y puede ser asintomático; se recomienda el monitoreo. En caso necesario podría considerarse la discontinuación de la terapia.
- En pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveitis, se incrementa el riesgo de edema macular; se recomienda monitorear al paciente.
- Se reportaron aumentos plasmáticos de las enzimas hepáticas (3 veces o más del valor superior normal) inclusive con la reexposición al fármaco; puede ser necesario discontinuar la terapia.
- Los pacientes con insuficiencia hepática, enfermedad hepática preexistente o severa presentan mayor riesgo de efectos adversos.

⁵ Disposición N° 3069/11. "La firma Novartis Argentina S. A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos obrante a fs. 168/197 oportunamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos."

- Se ha reportado disminución de la función respiratoria, incluyendo una reducción en el FEV1 y en el DLCO; se recomienda el monitoreo.
- Antes de iniciar el tratamiento con *fingolimod* en mujeres en edad fértil, debe advertírsele del riesgo potencial en el feto y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 2 meses luego de la discontinuación. Es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo antes de comenzar la terapia. Si una mujer se embaraza durante el tratamiento con *fingolimod* , se recomienda discontinuar su administración.
- Se debe monitorear al paciente durante el tratamiento y hasta 2 meses luego de discontinuarlo ya que se han reportado casos de infecciones, incluyendo infecciones severas y muerte; puede requerirse la interrupción de la terapia. Si el paciente presenta un cuadro de infección, aguda o crónica, previa a la administración; no comenzar el tratamiento con *fingolimod* .
- El uso de antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores, durante el tratamiento con *fingolimod* o hasta 2 meses luego de la última dosis; puede incrementar el riesgo de inmunosupresión.
- Evaluar la presencia de anticuerpos contra el virus de la varicela zoster antes de iniciar el tratamiento, si el resultado es negativo se debe vacunar 1 mes previo al inicio del *fingolimod* , para optimizar la respuesta a la vacuna ya que *fingolimod* disminuye la inmunidad.
- El uso concomitante de vacunas vivas atenuadas deben evitarse durante y por hasta 2 meses luego del tratamiento; debido al mayor riesgo de infección.
- Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con *fingolimod* , es necesario tener en cuenta que este fármaco 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 ó 2 meses tras la suspensión del tratamiento. La instauración de otras terapias durante este período dará por resultado una exposición concomitante al *fingolimod* .

Contraindicaciones⁶

- Hipersensibilidad al *fingolimod* o a cualquier otro componente del producto.
- Angina inestable, en los últimos 6 meses.
- Uso concomitante de drogas antiarrítmicas Clase Ia o Clase III.
- Insuficiencia cardíaca Clase III/IV, en los últimos 6 meses.
- Insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización, en los últimos 6 meses.
- Bloqueo auriculoventricular de 3º grado o 2º grado Mobitz tipo II, a menos que el paciente tenga un marcapaso funcional.
- Intervalo QTc basal de 500 msec o mayor.
- Síndrome del seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapaso funcional.
- Accidente cerebrovascular, en los últimos 6 meses.
- Ataque isquémico transitorio (TIA, sigla en inglés), en los últimos 6 meses.
- Síndrome de inmunodeficiencia conocida.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas (pacientes inmunocomprometidos y en tratamiento inmunosupresor).
- Infecciones activas graves.
- Infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos neoplásicos activos.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Indicaciones Terapéuticas

Uso terapéutico aprobado por la **ANMAT**:

⁶ En el apartado "Contraindicaciones" del prospecto, del producto Gilenya[®], figura: ninguna.

- como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Uso terapéutico aprobado por la **FDA**:

- para tratar las recaídas de esclerosis múltiple, en adultos. Reduce la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasa la progresión de la discapacidad física.

Comparación con:

Interferon beta-1a

Esclerosis múltiple, formas recidivantes

El *fingolimod* 0,5 mg redujo significativamente los porcentajes de recaídas comparado con el interferon beta-1a en un estudio randomizado, de un año, doble ciego, doble placebo, estudio controlado-activo (n=1292) en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente⁷ (Estudio TRANSFOMS). Los pacientes que se incluyeron en este estudio, tenían entre 18 y 55 años de edad, con al menos una recaída documentada durante el año previo o 2 recaídas documentadas durante los 2 años previos y un índice de discapacidad, según la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, sigla en inglés) entre 0 y 5,5.

Los pacientes fueron randomizados en tres ramas: - *fingolimod* 0,5 mg /una vez al día (n=431); - *fingolimod* 1,25 mg/ una vez al día (n=426); – interferon beta-1a 30 µg/ IM una vez a la semana (n= 435).

La tasa de anual de recaída (variable primaria) se definió como el número de recaídas confirmadas en un período de 12 meses. Esta tasa fue significativamente más baja en el grupo de *fingolimod* 0,5 mg que en el grupo del interferon beta-1a [0,16 (95% Intervalo de confianza (IC), 0,12 a 0,21) vs 0,33 (95% IC, 0,26 a 0,42), respectivamente; p < 0,001]. Se reportó una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes sin recaída entre el grupo de *fingolimod* 0,5 mg y el grupo del interferon beta-1a [82,6% (95% IC, 79% a 86,3%) vs 69,3% (95% IC, 64,8% a 73,8%), respectivamente; p < 0,001]. También, se encontró que el número promedio de pacientes con nuevas o con aumento de las lesiones T2 dentro de los 12 meses fue de 1,7 +/- 3,9 para el grupo *fingolimod* 0,5 mg comparado con 2,6 +/- 5,8 para el grupo interferon beta-1a (p=0,004); y el porcentaje de pacientes que no presentaron nuevas o aumento de las lesiones T2 fue de 54,8% para el grupo *fingolimod* 0,5 mg comparado con 45,7% para el grupo interferon beta-1a (p= 0,01).

El porcentaje de pacientes sin progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses (incremento de un punto de la EDSS) no fue significativamente diferente entre el grupo del *fingolimod* 0,5 mg y el grupo del interferon beta-1a [94,1% (95% IC, 91,8% a 96,3%) vs 92,1% (95% IC, 89,4% a 94,7%), respectivamente; p=0,25]. El *fingolimod* en una dosis de 1,25 mg no proveyó beneficio adicional respecto de la dosis de 0,5 mg. La mayoría de las reacciones adversas comunes con *fingolimod* 1,25 mg, *fingolimod* 0,5 mg e interferon beta-1a fue nasofaringitis (22,1% vs 20,5% vs 20,4%), infección por herpes virus (5,5% vs 2,1% vs 2,8%), dolor de cabeza (22,9% vs 23,1% vs 20,4%) y fatiga (14% vs 10,3% vs. 10,4%).

Valoración global de la molécula⁸

Innovación moderada: aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Novedad molecular: mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.

⁷ Se han identificado cuatro patrones clínicos que definen el curso clínico de la esclerosis múltiple. Uno de ellos es el remitente-recurrente que se caracteriza por brotes que se repiten cada cierto tiempo y que a medida que se repiten van produciendo diferentes grados de síntomas residuales.

⁸Fingolimod. Panorama Actual del Medicamento. N° 349. pp: 1061-1069. Diciembre 2011.

Novedad fisicoquímica: vía de administración es sustancialmente más cómoda para el paciente.

Al ser un medicamento de administración oral y con una única dosis diaria podría contribuir a la adherencia al tratamiento.

La información sobre su seguridad es limitada ya que no se han realizado estudios a largo plazo.⁹

Nombre comercial: Gilenya® **Laboratorio:** Novartis

Esclerosis Múltiple

Es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune del sistema nervioso central, habitualmente de carácter lentamente progresivo, caracterizada por la presencia de múltiples placas diseminadas de desmielinización, distribuidas a lo largo del cerebro y de la médula espinal. Las placas son formadas por infiltrados de células, con desmielinización y gliosis (destrucción de células gliales, que constituyen el elemento fundamental del tejido neurológico de sostén). El curso habitual de la enfermedad se caracteriza por remisiones y recaídas, con alguna discapacidad acumulativa, y aunque dicha discapacidad física puede aparecer desde el inicio de la enfermedad, lo más frecuente es que comience a manifestarse tras varios años de evolución.

Bibliografía

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademécum Farmacológico. Gilenya®. Prospecto. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/prospectos/NOVARTIS/DISPO_3069-11_C56260.PDF
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sigla en inglés). Gilenya®. Ficha Técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf
- FDA. FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). 02/12/2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm>
- Fingolimod. Panorama Actual del Medicamento. N° 349. pp: 1061-1069. Diciembre 2011.
- Informe del grupo GÉNESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y GHEMA de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales y Centros Sociosanitarios (SAFH). Fingolimod en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente. 01/12/2011.
- Osakidetza. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario. Fingolimod. Informe de Evaluación N° 18 / Diciembre 2011. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/fingolimod_informe.pdf
- Micromedex Inc-2012

⁹ Osakidetza. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario. Fingolimod. Informe de Evaluación N° 18 / Diciembre 2011.