

GILENYA™
(cloridrato de fingolimode)

Novartis Biociências SA

Cápsulas

0,5 mg

COMERCIAL

GILENYA™
fingolimode

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 0,5 mg. Embalagens contendo 28 cápsulas de Gilenya™.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Gilenya™ contém 0,56 mg de cloridrato de fingolimode, equivalente a 0,5 mg de fingolimode.

Excipientes: manitol, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, gelatina, tinta de impressão preta e tinta de impressão amarela.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gilenya™ é indicado como uma terapia modificadora da doença para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente para reduzir a frequência de reincidências e retardar a progressão da incapacidade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Gilenya™⁽¹⁾ foi demonstrada em dois estudos que avaliaram doses diárias de 0,5 mg e 1,25 mg de Gilenya™ em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Os dois estudos incluíram pacientes que haviam apresentado pelo menos 2 recidivas clínicas durante os 2 anos antes da randomização ou pelo menos 1 recidiva clínica durante o 1º ano antes da randomização, e que haviam apresentado uma Escala de Estado de Incapacidade Expandida (EDSS) entre 0 e 5,5. Um terceiro estudo visando a mesma população de pacientes foi concluído após o registro de Gilenya™⁽²⁾.

Estudo D2301 (FREEDOMS)

O estudo D2301 (FREEDOMS) foi um estudo de fase III de 2 anos, randomizado, duplo-cego, placebo controlado em pacientes com esclerose múltipla recidiva-remitente que não haviam recebido betainterferona ou acetato de glatirâmer ao longo de pelo menos 3 meses anteriores e que não haviam recebido natalizumabe ao longo de pelo menos 6 meses anteriores. Avaliações neurológicas foram realizadas na Seleção, a cada 3 meses e no momento de suspeita da recidiva. Avaliações de MRI foram realizadas na seleção, mês 6, mês 12 e mês 24. O desfecho primário foi a taxa de recidiva anual.

A idade média era de 37 anos, a duração mediana da doença era de 6,7 anos e a pontuação mediana basal na EDSS foi de 2,0. Os pacientes foram randomizados para receber Gilenya™ 0,5 mg (n = 425), Gilenya™ 1,25 mg (n = 429) ou placebo (n = 418) por até 24 meses. O tempo mediano recebendo o medicamento no estudo foi de 717 dias com 0,5 mg, 715 dias com 1,25 mg e 718,5 dias com placebo.

A taxa de recidiva anual foi significativamente menor em pacientes tratados com Gilenya™ do que em pacientes que receberam placebo. O principal desfecho secundário foi o tempo até a progressão da incapacidade confirmada em 3 meses conforme medida por pelo menos um aumento de 1 ponto a partir do valor basal na EDSS (aumento de 0,5 ponto para pacientes com valor de basal de 5,5 na EDSS) mantido por 3 meses. O tempo até o início da progressão da incapacidade confirmada em 3 meses foi significativamente retardado com o tratamento com Gilenya™ em comparação com placebo. Não houve diferença significativa entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg em ambos os desfechos.

Os resultados para esse estudo estão demonstrados na Tabela 1 e Figuras 1 e 2.

Tabela 1 Resultados clínicos e de MRI do Estudo FREEDOMS

| | Gilenya™ 0,5 mg | Gilenya™ 1,25 mg | Placebo |
|---|----------------------|----------------------|---------|
| Desfechos Clínicos | n = 425 | n = 429 | n = 418 |
| Taxa de recidiva anual (desfecho primário) | 0,18 (p < 0,001*) | 0,16 (p < 0,001*) | 0,40 |
| Redução relativa (%) | 54 | 60 | |
| Percentual de pacientes que permaneceram livres de recidiva em 24 meses | 70,4 (p < 0,001*) | 74,7 (p < 0,001*) | 45,6 |
| Risco de progressão da incapacidade | | | |

| | Gilenya™ 0,5 mg | Gilenya™ 1,25 mg | Placebo |
|--|---|---|-------------------------------------|
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmado em 3 meses) | 0,70 (0,52; 0,96) (p = 0,024*) | 0,68 (0,50; 0,93) (p = 0,017*) | |
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmado em 6 meses) | 0,63 (0,44; 0,90) (p = 0,012*) | 0,60 (0,41; 0,86) (p = 0,006*) | |
| Desfechos de MRI | | | |
| Número de lesões em T2 novas ou recentemente ampliadas | n = 370 | n = 337 | n = 339 |
| Número mediano (médio) ao longo de 24 meses | 0,0 (2,5) (p < 0,001*) | 0,0 (2,5) (p < 0,001*) | 5,0 (9,8) |
| Número de lesões realçadas por Gd | n = 369 (Mês 24) | n = 343 (Mês 24) | n = 332 (Mês 24) |
| Número mediano (médio) no Mês 6 Mês 12 Mês 24 | 0,0 (0,2) 0,0 (0,2) 0,0 (0,2) (p < 0,001* em cada período) | 0,0 (0,3) 0,0 (0,3) 0,0 (0,2) (p < 0,001* em cada período) | 0,0 (1,3) 0,0 (1,1) 0,0 (1,1) |
| Alteração percentual no volume total de lesão em T2 | n = 368 | n = 343 | n = 339 |
| Alteração % mediana (média) ao longo de 24 meses | -1,7 (10,6) (p < 0,001*) | -3,1 (1,6) (p < 0,001*) | 8,6 (33,8) |
| Alteração no volume de lesão hipo-intensa em T1 | n = 346 | n = 317 | n = 305 |
| Alteração % mediana (média) ao longo de 24 meses | 0,0 (8,8) (p = 0,012*) | -0,2 (12,2) (p = 0,015*) | 1,6 (50,7) |
| Alteração percentual no volume cerebral | n = 357 | n = 334 | n = 331 |
| Alteração % mediana (média) ao longo de 24 meses | -0,7 (-0,8) (p < 0,001*) | -0,7 (-0,9) (p < 0,001*) | -1,0 (-1,3) |

Todas as análises de desfechos clínicos foram intencionadas para tratar. As análises MRI usaram o conjunto de dados avaliável.

* Indica significância estatística *versus* placebo nível 0,05 bilateral.

Determinação de valores-p: ARR agregado por regressão binominal negativa ajustada por tratamento, país agrupado, número de recidivas nos últimos 2 anos e EDSS basal; percentual de pacientes mantendo regressão logística livre de recidiva ajustada por tratamento, país, número de recidiva nos últimos 2 anos, e EDSS basal; tempo até a progressão de deficiência confirmada em 3 meses / 6 meses pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado por tratamento, país agrupado, EDSS basal, e idade; lesões em T2 novas / recentemente ampliadas por regressão binominal negativa ajustada por tratamento e país agrupado; lesões realçadas por Gd pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país agrupado, e número basal das lesões realçadas por Gd; e alteração % na lesão e volume cerebral pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país agrupado, e valor basal correspondente.

Figura 1 Gráfico de *Kaplan-Meier* do tempo até a primeira recidiva confirmada até o Mês 24 – Estudo FREEDOMS (população ITT)

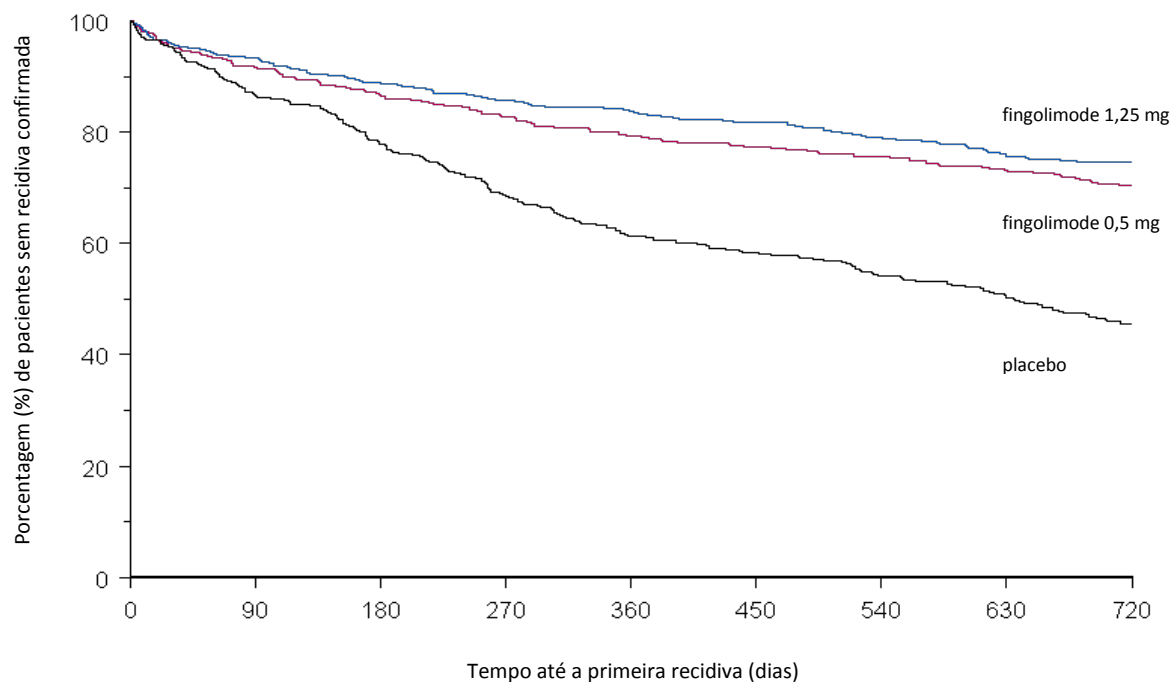
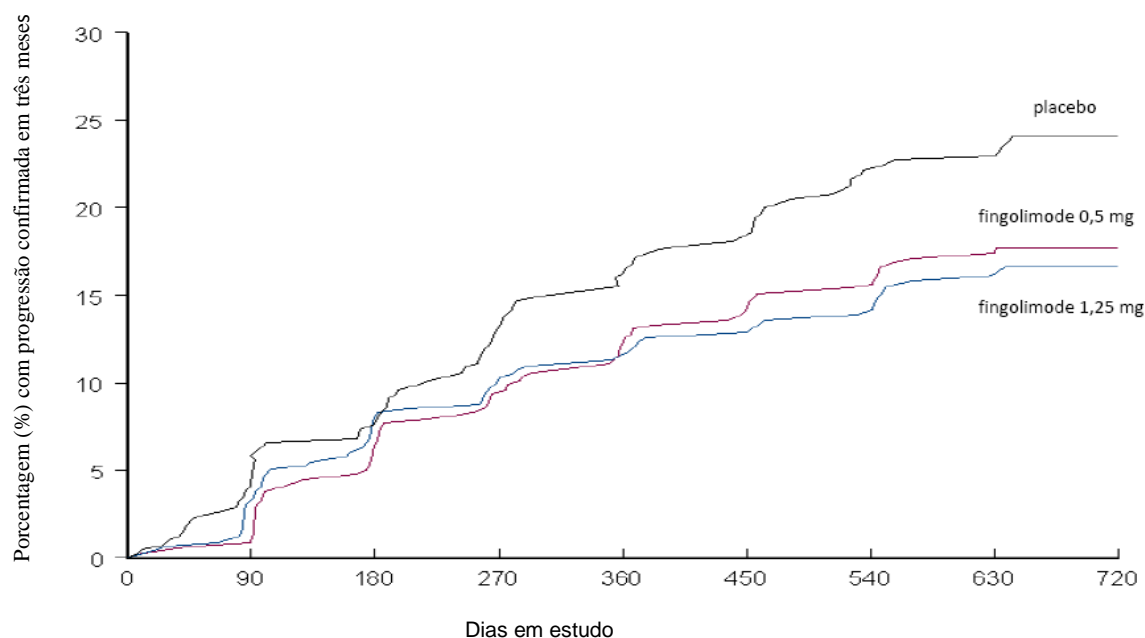


Figura 2 Gráfico cumulativo do tempo até a progressão da deficiência confirmada em 3 meses – Estudo FREEDOMS (população ITT)



Pacientes que completaram o estudo FREEDOMS (D2301) tinham a opção de entrar no estudo de extensão duplo-cego D2301E1⁽³⁾. 920 pacientes do estudo principal entraram na extensão e foram todos tratados com fingolimode (n = 331 continuaram com 0,5 mg, 289 continuaram com 1,25 mg, 155 trocaram de placebo para 0,5 mg e 145 trocaram do placebo para 1,25 mg). 811 desses pacientes (88,2%) tiveram pelo menos 18 meses de acompanhamento na fase de extensão. A duração máxima da exposição cumulativa a fingolimode 0,5 mg (principal + extensão) foi de 1782 dias. No mês 24 do estudo de extensão, os pacientes que receberam placebo no estudo principal tiveram reduções em taxa de recidiva anual de 55% após a mudança para fingolimode 0,5 mg (razão taxa de recidiva anual 0,45, 95% CI 0,32-0,62, p

<0,001). A taxa de recidiva anual para os pacientes que foram tratados com fingolimode 0,5 mg no estudo principal manteve-se baixa durante o estudo de extensão (taxa de recidiva anual de 0,10 no estudo de extensão).

Estudo D2309 (FREEDOMS II)

O estudo D2309 (FREEDOMS II)⁽⁴⁾ teve um desenho semelhante ao do estudo D2301 (FREEDOMS): o estudo foi de 2 anos, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, fase III, em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente da esclerose múltipla que não receberam qualquer betainterferona ou acetato de glatirâmer, pelo menos nos 3 meses anteriores e não receberam qualquer natalizumabe durante pelo menos os seis meses anteriores. Foram realizadas avaliações neurológicas durante a triagem, a cada 3 meses, e no momento da suspeita de recidiva. Avaliações de MRI foram realizadas na triagem, mês 6, mês 12 e mês 24. O objetivo primário foi a taxa de recidiva anual.

A idade média foi 40,5 anos, a duração média da doença foi de 8,9 anos e a média da pontuação da EDSS no início do estudo foi de 2,5. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com GilenyaTM 0,5 mg (n = 358) ou GilenyaTM 1,25 mg (n = 370) ou placebo (n = 355) por até 24 meses.

O tempo médio com a medicação de estudo foi de 719 dias com 0,5 mg e 719 dias com placebo. Os pacientes randomizados para o braço com dose de fingolimode de 1,25 mg foram trocados de forma cega para receber fingolimode 0,5 mg quando os resultados do estudo de 2301 ficaram disponíveis e confirmaram um melhor risco benefício da dose mais baixa. A dose foi alterada para 113 pacientes (30,5%) nesse braço da dose, o tempo médio de fingolimode 1,25 mg neste braço foi de 496,1 dias e 209,8 dias para fingolimode 0,5 mg.

A taxa de recidiva anual foi significativamente inferior nos pacientes tratados com GilenyaTM em relação aos pacientes que receberam placebo. O primeiro objetivo secundário chave foi a mudança no volume cerebral do valor basal. A perda de volume cerebral foi significativamente inferior no tratamento com GilenyaTM em comparação com o placebo. O outro objetivo secundário chave foi a confirmação da progressão da incapacidade no tempo de três meses, medida por pelo menos aumento de 1 ponto do valor basal na EDSS (aumento de 0,5 ponto para pacientes com EDSS valor basal de 5,5) sustentado por 3 meses. O risco de progressão de incapacidade para GilenyaTM e placebo não foram estatisticamente diferentes.

Não houve diferenças significativas entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg em qualquer um dos objetivos.

Os resultados deste estudo são apresentados na Tabela 2 e na Figura 3.

Tabela 2 Resultados clínicos e de MRI do Estudo FREEDOMS II

| | GilenyaTM 0,5 mg | GilenyaTM 1,25 mg | Placebo |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| Desfechos Clínicos | N=358 | N=370 | N=355 |
| Taxa de recidiva anual (desfecho primário) | 0,21 (p<0,001*) | 0,20 (p<0,001*) | 0,40 |
| Redução relativa (%) | 48 | 50 | |
| Percentual de pacientes que permaneceram livres de recidiva em 24 meses | 71,5 (p<0,001*) | 73,2 (p<0,001*) | 52,7 |
| Risco de progressão da incapacidade [†] | | | |
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmado em 3 meses) | 0,83 (0,61, 1,12) (p=0,227) | 0,72 (0,53, 0,99) (p=0,041*) | |
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmado em 6 meses) | 0,72 (0,48, 1,07) (p=0,113) | 0,72 (0,48, 1,08) (p=0,101) | |
| Desfechos de MRI | | | |
| Porcentagem de mudança no volume do cérebro | n=266 | n=247 | n=249 |
| Número mediano (médio) % alterada ao longo de 24 meses | -0,7 (-0,9) (p<0,001*) | -0,6 (-0,6) (p<0,001*) | -1,0 (-1,3) |
| Número de lesões realçadas por Gd | n=269 (mês 24) | n=251 (mês 24) | N=256 (mês 24) |
| Número mediano (médio) no | | | |
| Mês 6 | 0,0 (0,2) | 0,0 (0,2) | 0,0 (1,1) |
| Mês 12 | 0,0 (0,2) | 0,0 (0,2) | 0,0 (1,3) |
| Mês 24 | 0,0 (0,4) (p<0,001* em cada ponto) | 0,0 (0,2) (p<0,001* em cada ponto) | 0,0 (1,2) |
| Alteração percentual no volume total de lesão em T2 | n=262 | n=242 | n=247 |
| Número mediano (médio) % | -7,1 (13,7) | -10,1 (-7,7) | 0,8 (25,1) |

| | Gilenya™ 0,5 mg | Gilenya™ 1,25 mg | Placebo |
|--|--------------------------|---------------------------|----------------|
| alterada ao longo de 24 meses | (p<0,001*) | (p<0,001*) | |
| Alteração no volume de lesão hipo-intensa em T1 | n=225 | n=209 | n=209 |
| Número mediano (médio) % alterada ao longo de 24 meses | -9,9 (12,6) (p=0,372) | -10,9 (-4,7) (p=0,205) | -8,5 (26,4) |

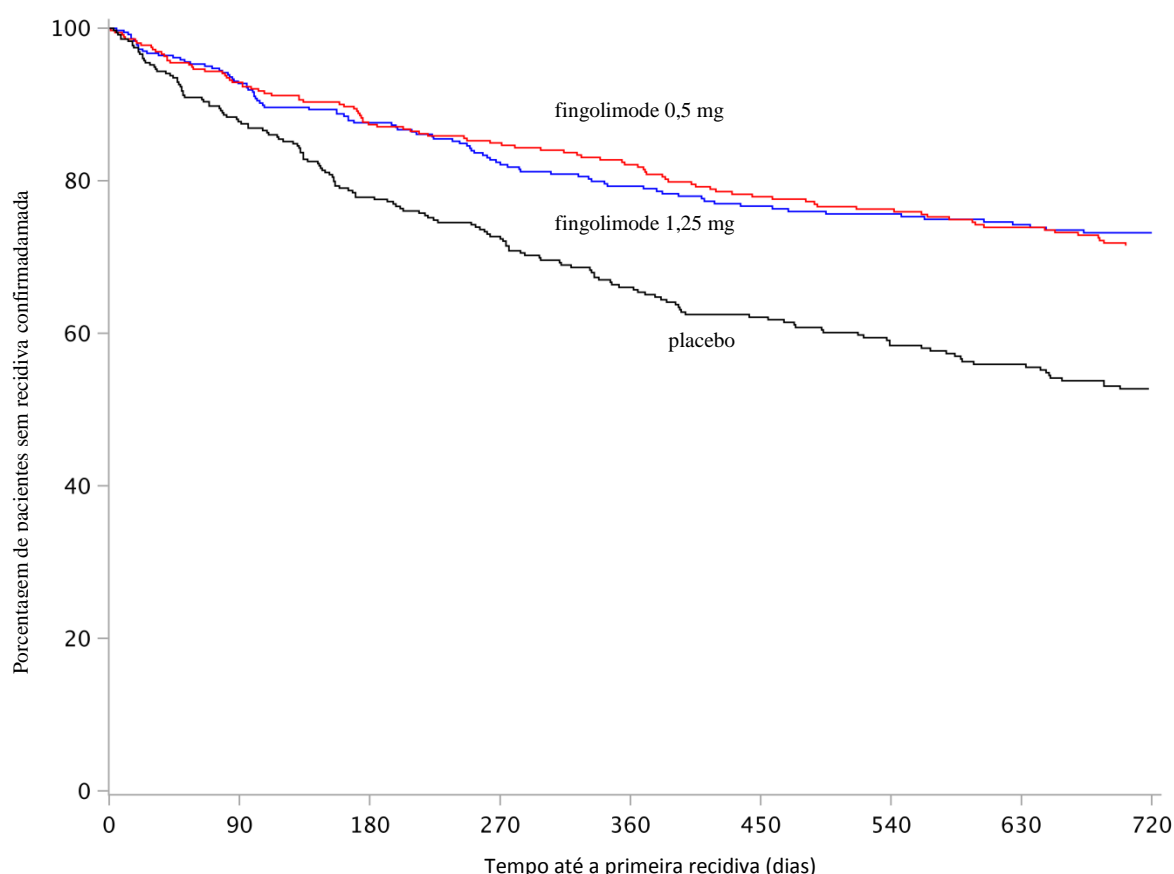
Todas as análises de desfechos clínicos foram intencionadas para tratar. As análises MRI usaram o conjunto de dados avaliável.

* Indica significância estatística *versus* placebo nível 0,05 bilateral.

Determinação de valores-p: ARR agregado por regressão binominal negativa ajustada por tratamento, país agrupado, número de recidivas nos últimos 2 anos e EDSS basal; percentual de pacientes mantendo regressão logística livre de recidiva ajustada por tratamento, país, número de recidiva nos últimos 2 anos, e EDSS basal; tempo até a progressão de deficiência confirmada em 3 meses / 6 meses pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado por tratamento, país agrupado, EDSS basal, e idade; lesões em T2 novas / recentemente ampliadas por regressão binominal negativa ajustada por tratamento e país agrupado; lesões realçadas por Gd pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país agrupado, e número basal das lesões realçadas por Gd; e alteração % na lesão e volume cerebral pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país agrupado, e valor basal correspondente.

† Análises adicionais revelaram que resultados na população total não foram significativos devido às progressões falso positivas no subgrupo de pacientes com EDSS basal = 0 (n = 62, 8,7% da população do estudo). Em pacientes com EDSS > 0 (n = 651, 91,3% da população do estudo), fingolimode 0,5 mg demonstrou uma redução clinicamente relevante e estatisticamente significativa em relação ao placebo (HR = 0,70, IC (0,50, 0,98), p = 0,040), de acordo com estudo FREEDOMS.

Figura 3 Gráfico Kaplan-Meier para o tempo até a primeira recidiva confirmada até o Mês 24 – Estudo FREEDOMS II (população ITT)



Estudo D2302 (TRANSFORMS)

O Estudo D2302 (TRANSFORMS) foi um estudo de Fase III de 1 ano, randomizado, duplo-cego, duplo-mascarado, ativo-controlado (betainterferona 1a, 30 mcg, intramuscular, uma vez por semana) em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente que não haviam recebido natalizumabe nos últimos 6 meses. A terapia anterior com betainterferona ou acetato de glatirâmer até o momento da randomização foi permitida.

Avaliações neurológicas foram realizadas na seleção, a cada 3 meses e no momento das suspeitas recidivas. Avaliações por MRI foram realizadas na seleção e no mês 12. O desfecho primário foi a taxa de recidiva anual.

A idade média era de 36 anos, a duração mediana da doença era de 5,9 anos e a pontuação mediana na EDSS basal foi de 2,0. Os pacientes foram randomizados para receber Gilenya™ 0,5 mg (n = 431) ou Gilenya™ 1,25 mg (n = 426) ou 30 microgramas de betainterferona 1a pela via intramuscular uma vez por semana (n = 435) por até 12 meses. O tempo médio do estudo recebendo o medicamento de 365 dias com Gilenya™ 0,5 mg, 354 dias com Gilenya™ 1,25 mg e 361 dias com betainterferona 1a.

A taxa de recidiva anual foi significativamente menor em pacientes tratados com Gilenya™ do que em pacientes que receberam betainterferona 1a IM. Não houve diferença significativa entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg de Gilenya™. Os principais desfechos secundários foram o número de lesões em T2 novas ou recentemente ampliadas e o tempo até o início da progressão da deficiência confirmada em 3 meses conforme medida por pelo menos um aumento de 1 ponto a partir do valor de basal na EDSS (aumento de 0,5 ponto para aqueles com valor basal de 5,5 na EDSS) mantido por 3 meses. O número de lesões em T2 novas ou recentemente ampliadas foi significativamente menor em pacientes tratados com Gilenya™ do que em pacientes que receberam betainterferona 1a IM. Não houve diferença significativa no tempo até a progressão de deficiência confirmada em 3 meses entre pacientes tratados com Gilenya™ e betainterferona 1a IM em 1 ano. Não houve diferença significativa entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg em quaisquer desfechos.

Os resultados para esse estudo são demonstrados na Tabela 3 e Figura 4.

Tabela 3 Resultados clínicos e de MRI do Estudo TRANSFORMS

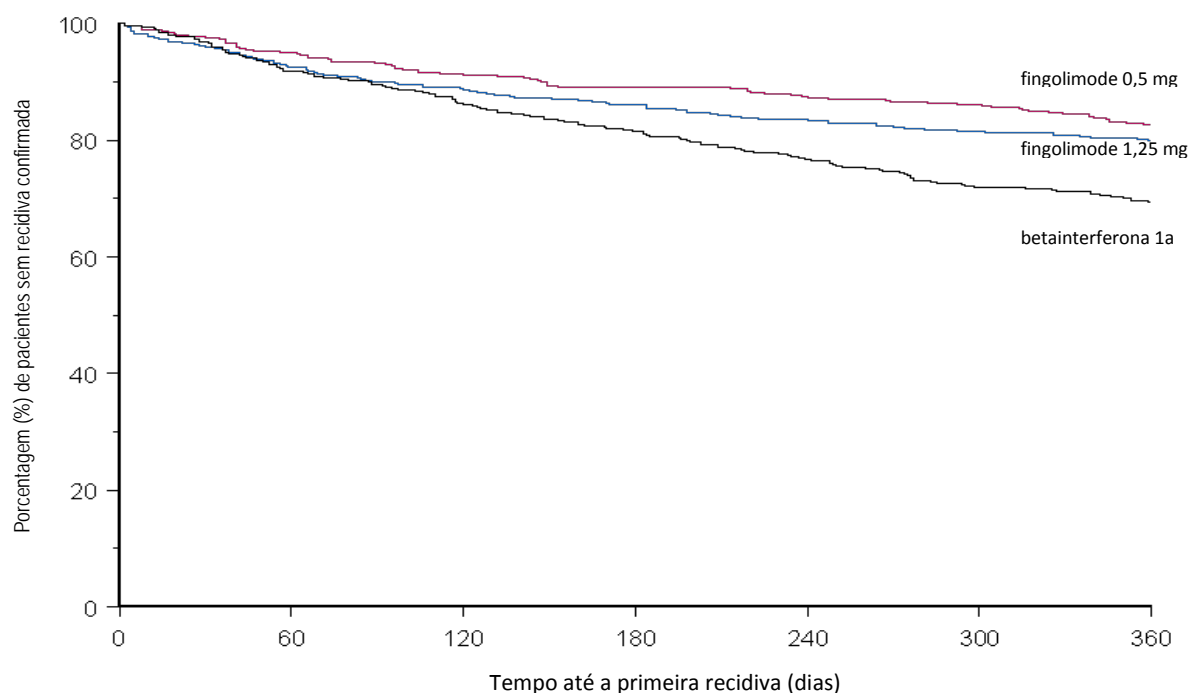
| | Gilenya™ 0,5 mg | Gilenya™ 1,25 mg | betainterferona 1a, IM, 30mcg, |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Desfechos Clínicos | n = 429 | n = 420 | n = 431 |
| Taxa de recidiva anual (desfecho primário) | 0,16 (p < 0,001*) | 0,20 (p < 0,001*) | 0,33 |
| Redução relativa (percentual) | 52 | 38 | |
| Percentual de pacientes permanecendo livres de recidiva em 12 meses | 82,5 (p < 0,001*) | 80,5 (p < 0,001*) | 70,1 |
| Risco de progressão de deficiência | | | |
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmada em 3 meses) | 0,71 (0,42; 1,21) (p = 0,209) | 0,85 (0,51; 1,42) (p = 0,543) | |
| Desfechos de MRI | | | |
| Número de lesões em T2 novas ou recentemente ampliadas | n = 380 | n = 356 | n = 365 |
| Número mediano (médio) ao longo de 12 meses | 0,0 (1,7) (p = 0,004*) | 1,0 (1,5) (p < 0,001*) | 1,0 (2,6) |
| Número de lesões realçadas por Gd | n = 374 | n = 352 | n = 354 |
| Número mediano (médio) em 12 meses | 0,0 (0,2) (p < 0,001*) | 0,0 (0,1) (p < 0,001*) | 0,0 (0,5) |
| Alteração percentual no volume cerebral | n = 368 | n = 345 | n = 359 |
| Alteração % mediana (média) ao longo de 12 meses | -0,2 (-0,3) (p < 0,001*) | -0,2 (-0,3) (p < 0,001*) | -0,4 (-0,5) |

Todas as análises de desfechos clínicos foram intencionadas para tratar. As análises MRI usaram o conjunto de dados avaliável.

* Indica significância estatística *versus* betainterferona 1a IM no nível 0,05 bilateral.

Determinação de valores-p: ARR agregado por regressão binominal negativa ajustada por tratamento, país, número de recidivas nos últimos 2 anos e EDSS basal; porcentagem de pacientes mantendo regressão logística livre de recidiva ajustada por tratamento, país, número de recidiva nos últimos 2 anos, e EDSS basal; risco de progressão da deficiência pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado por tratamento, país, EDSS basal, e idade; lesões em T2 novas/recentemente ampliadas por regressão binominal negativa ajustada por tratamento, país, número de recidivas nos últimos 2 anos e EDSS basal; lesões realçadas por Gd pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país, e número basal das lesões realçadas por Gd; e alteração % no volume cerebral pelo teste de soma de postos do *rank* Wilcoxon.

Figura 4 Gráfico Kaplan-Meier para o tempo até a primeira recidiva confirmada até o Mês 12 – Estudo TRANSFORMS (população ITT)



Os pacientes que completaram o estudo TRANSFORMS (D2302) tinham a opção de entrar na extensão de dose-cega. 1030 pacientes do estudo principal entraram na extensão (estudo D2302E1)⁽⁵⁾, e foram tratados com fingolimode (n = 357 continuaram em 0,5 mg, 330 continuaram em 1,25 mg, 167 trocaram de betainterferona-1a para 0,5 mg e 176 trocaram de betainterferona-1a para 1,25 mg). 882 desses pacientes (85,9%) tiveram pelo menos 12 meses de acompanhamento na fase de extensão. A duração máxima da exposição cumulativa a fingolimode 0,5 mg (estudo principal + extensão) foi de 1594 dias.

No mês 12 de extensão do estudo, os pacientes que receberam betainterferona-1a i.m. no estudo principal tiveram reduções relativas na taxa de recidiva anual de 30% após mudar para o fingolimode 0,5 mg (taxa de recidiva anual = 0,70, p = 0,06). A taxa de recidiva anual para os pacientes que foram tratados com fingolimode 0,5 mg no estudo principal foi baixa durante a combinação do estudo principal e da extensão (taxa de recidiva anual de 0,18 até ao mês 24).

Os resultados agrupados dos estudos D2301 (FREEDOMS) e D2302 (TRANSFORMS) demonstraram uma redução consistente da taxa na recidiva anual de Gilenya™ em comparação com o comparador em subgrupos definidos por sexo, idade, terapia anterior para esclerose múltipla, atividade da doença ou níveis de deficiência basal⁽⁶⁾.

Referências

- (1) Summary of Clinical Efficacy (dados em arquivo).
- (2) 2.5 Clinical Overview Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) – Updated efficacy data based on studies CFTY720D2309, CFTY720D2301E1 and CFTY720D2302E1. Novartis. 27-Aug-2013. (dados em arquivo)
- (3) [D2301E1 report (2012)] An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Novartis. 12-Jan-2012. (dados em arquivo)
- (4) [TRANSFORM II Study D2309 report (2012)] A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Novartis. 13-Jan-2012. (dados em arquivo)
- (5) [D2302E1 report (2012)] A 12-month double-blind, randomized, multicenter, activecontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus

interferon β -1a (Avonex[®]) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension. Novartis. 10-Jan-2012 (dados em arquivo)
(6) Clinical Overview section 4.5 (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L04AA27

Mecanismo de ação

O fingolimode é um modulador do receptor esfingosina-1-fosfato. O fingolimode é metabolizado pela esfingosina-quinase ao metabólito ativo fingolimode-fosfato. O fingolimode-fosfato se liga em concentrações nanomolares baixas aos receptores esfingosina-1-fosfato (S1P) 1, 3, e 4 localizados nos linfócitos, e cruza prontamente a barreira hematoencefálica para se ligar aos receptores S1P 1, 3, e 5 localizados nas células neurais no sistema nervoso central (SNC). Agindo como um antagonista funcional de S1PR nos linfócitos, o fingolimode-fosfato bloqueia a capacidade dos linfócitos de egressar dos linfonodos, causando uma redistribuição, ao invés da depleção dos linfócitos. Essa redistribuição reduz a infiltração de células linfocíticas, incluindo células pró-inflamatórias Th17, patogênicas no SNC, no qual elas seriam envolvidas em inflamação nervosa e dano de tecido nervoso. Estudos em animais e experimentos *in vitro* indicam que o fingolimode pode também exercer efeitos benéficos na esclerose múltipla através da interação com receptores S1P em células neurais.

O fingolimode penetra no SNC, tanto em seres humanos como em animais, e demonstrou reduzir a astrogliose, desmielinização e perda neuronal. Além disso, o tratamento com fingolimode aumenta os níveis do fator neurotrópico derivado do cérebro (BDNF) no córtex, hipocampo e corpo estriado do cérebro para apoiar a sobrevivência neuronal e melhorar funções motoras.

Propriedades farmacodinâmicas

Sistema imune

Efeitos sobre os números de células imunes no sangue. Dentro de 4-6 horas após a primeira dose de 0,5 mg de fingolimode, a contagem de linfócitos reduz para aproximadamente 75% do valor basal. Com a continuação da dosagem diária, a contagem de linfócitos continua a reduzir ao longo de um período de duas semanas, alcançando uma contagem nadir de aproximadamente 500 células/ μ L ou aproximadamente 30% do valor basal. Dezoito por cento dos pacientes alcançaram um nadir ≤ 200 células/ μ L em pelo menos uma ocasião. Baixas contagens de linfócitos são mantidas com a dosagem crônica diária. A maioria dos linfócitos T e B regularmente circula através dos órgãos linfoides e essas são as células principalmente afetadas pelo fingolimode. Aproximadamente 15-20% dos linfócitos T possuem um fenótipo de memória efetora, células que são importantes para a vigilância periférica imune. Uma vez que esse subgrupo de linfócitos geralmente não circula para os órgãos linfoides, ele não é afetado pelo fingolimode. Aumentos na contagem de linfócitos periféricos são evidentes dentro de dias após a interrupção do tratamento com fingolimode e, geralmente, contagens normais são atingidas dentro de um a dois meses. A dosagem crônica de fingolimode leva a uma leve redução na contagem de neutrófilos para aproximadamente 80% do valor basal. Monócitos não são afetados pelo fingolimode.

Frequência e ritmo cardíaco

O fingolimode causa uma redução temporária na frequência cardíaca e na condução atrioventricular no início do tratamento (vide item Reações Adversas). O declínio máximo da frequência cardíaca é observado nas primeiras 4-5 horas pós-dose, com 70% do efeito cronotrópico negativo atingido no primeiro dia. A frequência cardíaca retorna progressivamente aos valores basais dentro de um mês do tratamento crônico.

Respostas autonômicas do coração, incluindo a variação diurna da frequência cardíaca e a resposta ao exercício, não são afetadas pelo tratamento com fingolimode.

Com o início do tratamento com fingolimode, ocorre um aumento nas contrações atriais prematuras, mas não há qualquer taxa aumentada de fibrilação / flutter atrial ou arritmias ventriculares ou ectopia. O tratamento com fingolimode não está associado com a redução no débito cardíaco.

A redução na frequência cardíaca induzida pelo fingolimode pode ser revertida pela atropina, isoprenalina ou salmeterol.

Potencial para prolongar o intervalo QT

Em um estudo minucioso sobre o intervalo QT das doses de 1,25 ou 2,5 mg de fingolimode em estado de equilíbrio, quando um efeito cronotrópico negativo de fingolimode ainda estava presente, o tratamento com fingolimode resultou em um prolongamento do QTcI, com o limite superior do IC de 90% $\leq 13,0$ msec. Não há relação da dose-resposta ou da exposição-resposta de fingolimode com prolongamento de QTcI. Não há sinais consistentes da incidência aumentada de valores discrepantes no QTcI, sejam eles absolutos ou alterados em relação ao valor basal, associados com o tratamento

com fingolimode. Nos estudos de esclerose múltipla, não houve qualquer prolongamento clinicamente relevante do intervalo QT.

Função pulmonar

O tratamento com fingolimode com dose única ou doses múltiplas de 0,5 e 1,25 mg por duas semanas não está associado com um aumento detectável na resistência das vias aéreas, medida pelo VEF₁ e fluxo expiratório forçado durante a expiração de 25 a 75% da capacidade vital forçada (CVF₂₅₋₇₅). No entanto, doses únicas de fingolimode \geq 5 mg (10 vezes a dose recomendada) estão associadas a um aumento dose-dependente da resistência das vias aéreas. O tratamento com fingolimode com doses múltiplas de 0,5, 1,25, ou 5 mg não está associado a oxigenação prejudicada ou dessaturação de oxigênio com exercícios ou aumento da responsividade das vias aéreas à metacolina. Pacientes submetidos ao tratamento com fingolimode têm resposta broncodilatadora normal aos β -agonistas inalados.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A absorção do fingolimode é lenta ($t_{\text{máx}}$ de 12-16 horas) e extensiva (\geq 85%, baseados na quantidade de radioatividade excretada na urina e na quantidade de metabólitos extrapolados nas fezes para o infinito). A biodisponibilidade oral absoluta aparente é alta (93%).

A ingestão de alimentos não altera a $C_{\text{máx}}$ ou a exposição (AUC) de fingolimode ou fingolimode-fosfato. Portanto, GilenyaTM pode ser tomado independentemente das refeições (vide item Posologia e Modo de Usar).

Concentrações sanguíneas em estado de equilíbrio são atingidas dentro de 1 a 2 meses da administração de uma vez ao dia e os níveis em estado de equilíbrio são aproximadamente 10 vezes maiores do que com a dose inicial.

Distribuição

O fingolimode se distribui altamente nos glóbulos vermelhos, com a fração de 86% nas células sanguíneas. O fingolimode-fosfato apresenta uma menor captação em células sanguíneas de $< 17\%$. O fingolimode e o fingolimode-fosfato são altamente ligados a proteínas ($> 99,7\%$). A ligação proteica de fingolimode e fingolimode-fosfato não é alterada por danos renais ou hepáticos.

O fingolimode é extensivamente distribuído aos tecidos do corpo com um volume de distribuição de cerca de 1200 ± 260 L. Um estudo realizado em quatro indivíduos saudáveis que receberam uma única dose intravenosa de fingolimode marcado com radio iodo demonstraram que o fingolimode penetra no cérebro. Num estudo com 13 pacientes do sexo masculino com esclerose múltipla que receberam GilenyaTM 0,5 mg / dia, no estado de equilíbrio, a quantidade de fingolimode (e fingolimode-fosfato) na ejaculação seminal era mais do que 10000 vezes menor do que a dose administrada (0,5 mg)

Metabolismo

A biotransformação de fingolimode em humanos ocorre por três vias principais; por fosforilação estereoseletiva reversível para o (S)-enantiômero farmacologicamente ativo de fingolimode-fosfato, por biotransformação oxidativa catalisada principalmente pela CYP4F2 e possivelmente outras isoenzimas CYP4F e subsequente degradação semelhante à do ácido graxo para metabólitos inativos, e pela formação de análogos de ceramida não-polares farmacologicamente inativos de fingolimode.

Após a administração oral única de [¹⁴C]-fingolimode, os principais componentes no sangue relacionados ao fingolimode, conforme julgados pela sua contribuição à AUC de até 816 horas pós-dose do total de componentes radiomarcados, são o próprio fingolimode (23,3%), fingolimode-fosfato (10,3%), e metabólitos inativos (metabólito do ácido carboxílico M3 (8,3%), metabólito da ceramida M29 (8,9%) e metabólito da ceramida M30 (7,3%)).

Eliminação

O *clearance* sanguíneo de fingolimode é de $6,3 \pm 2,3$ L/h, e a meia-vida ($t_{1/2}$) terminal aparente média é de 6-9 dias. Os níveis sanguíneos de fingolimode-fosfato reduzem em paralelo com fingolimode na fase terminal, produzindo meias-vidas semelhantes para ambos.

Após administração oral, cerca de 81% da dose é lentamente excretada na urina na forma de metabólitos inativos. O fingolimode e o fingolimode-fosfato não são excretados intactos na urina, mas são os principais componentes nas fezes, com quantidades representando menos que 2,5% da dose, cada. Após 34 dias, a recuperação da dose administrada é de 89%.

Linearidade

As concentrações de fingolimode e de fingolimode-fosfato aumentam de uma maneira aparentemente proporcional à dose após múltiplas doses de uma vez ao dia de 0,5 mg ou 1,25 mg de fingolimode.

Populações Especiais

Disfunção Renal

O comprometimento renal grave aumenta a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de fingolimode em 32% e 43%, respectivamente, e a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de fingolimode-fosfato em 25% e 14%, respectivamente. A meia-vida de eliminação aparente não é alterada para ambos os analitos. Nenhum ajuste de dose de GilenyaTM é necessário em pacientes com comprometimento renal.

Disfunção Hepática

A farmacocinética do fingolimode em dose única (1 ou 5 mg), quando avaliada em indivíduos com comprometimentos hepáticos leve, moderado e grave (*Child-Pugh* classe A, B e C), não demonstrou qualquer alteração na $C_{\text{máx}}$ de fingolimode, mas um aumento na AUC em 12%, 44% e 103%, respectivamente. A meia-vida de eliminação aparente não é alterada pelo comprometimento hepático leve, mas é prolongada em 49-50% pelo comprometimento hepático moderado e grave. Em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* classe C), o $C_{\text{máx}}$ do fingolimode-fosfato foi reduzido em 22% e a AUC aumentada em 38%. A farmacocinética do fingolimode-fosfato não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Embora o comprometimento hepático tenha provocado alterações na disposição de fingolimode e fingolimode-fosfato, a magnitude dessas alterações sugere que a dose de fingolimode não precisa ser ajustada em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (*Child-Pugh* classe A e B). O fingolimode deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (*Child-Pugh* classe C).

Pediatria

A segurança e eficácia de GilenyaTM em pacientes pediátricos abaixo de 18 anos não foram estudadas. GilenyaTM não é indicado para o uso em pacientes pediátricos.

Geriatrics

O mecanismo de eliminação e os resultados da população farmacocinética sugerem que o ajuste de dose não seria necessário em pacientes idosos. Entretanto, a experiência clínica em pacientes com mais de 65 anos de idade é limitada.

Etnia

Os efeitos de origem étnica na farmacocinética de fingolimode e fingolimode-fosfato não são de relevância clínica.

Sexo

O sexo não exerce influência sobre a farmacocinética de fingolimode e fingolimode-fosfato.

Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de segurança pré-clínico de fingolimode foi avaliado em camundongos, ratos, cães e macacos. Os principais órgãos-alvo foram o sistema linfóide (linfopenia e atrofia linfóide), pulmões (aumento de peso, hipertrofia do músculo liso na junção bronquioalveolar), e coração (efeito cronotrópico negativo, aumento na pressão arterial, alterações perivasculares e degeneração do miocárdio) em diversas espécies; vasos sanguíneos (vasculopatia) apenas em ratos; e pituitária, pré-estômago, fígado, adrenais, trato gastrointestinal e sistema nervoso apenas em altas doses (frequentemente associados com sinais de toxicidade geral) em diversas espécies.

Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi observada em um bioensaio de 2 anos em ratos em doses orais de fingolimode até a dose máxima tolerada de 2,5 mg/kg, representando uma margem de aproximadamente 50 vezes com base na exposição sistêmica humana (AUC) na dose de 0,5 mg. Entretanto, em um estudo de 2 anos em camundongos, uma incidência elevada de linfoma maligno foi observada em doses de 0,25 mg/kg e superiores, representando uma margem de aproximadamente 6 vezes com base na exposição sistêmica humana (AUC) em uma dose diária de 0,5 mg. O fingolimode não foi mutagênico em um teste *Ames* e em uma linhagem celular de linfoma L5178Y de camundongo *in vitro*. Nenhum efeito clatogênico foi observado *in vitro* em células pulmonares V79 de hamster chinês. O fingolimode induziu aberrações cromossômicas numéricas (poliploide) em células V79 em concentrações de 3,7 mcg/mL e superiores. O fingolimode não foi clastogênico nos teste de micronúcleo *in vivo* em camundongos e ratos.

O fingolimode não teve qualquer efeito na contagem ou motilidade de esperma, nem na fertilidade em ratos machos e fêmeas até a dose mais alta testada (10 mg/kg), representando uma margem de aproximadamente 150 vezes com base na exposição sistêmica humana (AUC) em uma dose diária de 0,5 mg.

O fingolimode foi teratogênico no rato quando administrado a doses de 0,1 mg/kg ou superiores. As malformações fetais mais comuns incluíram tronco arterial persistente e defeito do septo ventricular. Um aumento na perda pós-implante foi observado em ratos a 1 mg/kg e doses superiores e uma redução nos fetos viáveis foi observada a 3 mg/kg. O fingolimode não foi teratogênico nos coelhos, nos quais uma mortalidade embriofetal elevada foi observada a doses de 1,5 mg/kg e superiores, e uma redução nos fetos viáveis, bem como retardamento no crescimento fetal foram observados a 5 mg/kg.

Em ratos, a sobrevivência das crias de geração F1 foi reduzida no início do período pós-parto a doses que não causaram toxicidade materna. Entretanto, os pesos corporais, desenvolvimento, comportamento e fertilidade de F1 não foram afetados pelo tratamento com fingolimode. Em um estudo de toxicidade em ratos jovens, nenhum órgão-alvo adicional de toxicidade foi observado em comparação com os ratos adultos. Estímulos repetidos com hemocianina do molusco lapa californiana (KLH) demonstraram uma resposta moderadamente reduzida durante o período de tratamento, mas reações imunes totalmente em funcionamento no final de um período de recuperação de 8 semanas. O fingolimode foi excretado no leite de animais tratados durante a lactação. O fingolimode e seus metabólitos cruzaram a barreira placentária em coelhas prenhas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não apresenta nenhuma contraindicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções

Um efeito farmacodinâmico fundamental de Gilenya™ é a redução dose-dependente da contagem de linfócitos periféricos para 20 – 30% dos valores basais. Isso se deve ao sequestro reversível de linfócitos em tecidos linfóides. (vide item Características Farmacológicas).

Os efeitos de Gilenya™ no sistema imune (vide item Características Farmacológicas) podem aumentar o risco de infecções (vide item Reações Adversas). Antes de iniciar o tratamento com Gilenya™, uma contagem recente de células brancas do sangue deve estar disponível (por exemplo, dentro de 6 meses ou após a descontinuação da terapia prévia).

O início do tratamento com Gilenya™ deve ser postergado em pacientes com infecção severa ativa até sua resolução. Estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes devem, ser empregadas em pacientes com sintomas de infecção durante a terapia. Considerando que a eliminação de fingolimode após a descontinuação pode levar até dois meses, a vigilância quanto à infecção deve ser continuada ao longo desse período (vide subitem Interrompendo a terapia).

Terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras (incluindo corticosteroides) devem ser administradas concomitantemente com cautela devido ao risco de efeitos adicionais no sistema imune. Decisões específicas quanto à dosagem e duração do tratamento com corticosteroides devem ser baseadas na avaliação clínica. A co-administração de um tratamento de curta duração com corticosteroides (até 5 dias, conforme protocolos de estudo) não aumentou a taxa global de infecção em pacientes tratados com fingolimode em estudos clínicos de fase III, em comparação com placebo. Com base nestes dados, os tratamentos curtos de corticosteroides (até 5 dias) podem ser utilizados em combinação com Gilenya™ (vide itens Reações Adversas e Interações Medicamentosas).

Foram reportados na experiência pós-comercialização casos isolados de meningite criptocócica. Os pacientes com sinais e sintomas evidentes de meningite criptocócica devem submeter-se a uma rápida avaliação do diagnóstico. Se diagnosticado, o tratamento apropriado deve ser iniciado. Pacientes recebendo Gilenya™ devem ser instruídos a relatar sintomas de infecções aos seus médicos. A suspensão do tratamento com Gilenya™ deve ser considerada caso um paciente desenvolva uma infecção séria e o risco-benefício deve ser levado em consideração antes de reiniciar a terapia. Os pacientes devem ser avaliados quanto a sua imunidade à varicela (catapora) antes do tratamento com Gilenya™.

Recomenda-se que pacientes sem a confirmação por profissional de saúde de histórico de catapora ou comprovação de um curso completo de vacinação com a vacina contra varicela realizem testes de anticorpos para o vírus varicela zoster (VZV), antes de iniciar o tratamento com Gilenya™. Um curso completo de vacinação para pacientes anticorpos negativos com a vacina contra varicela é recomendada antes de iniciar o tratamento com Gilenya™ (vide Reações Adversas). O início do tratamento com Gilenya™ deverá ser adiado por um mês após a vacinação, para permitir que a plena eficácia da mesma possa ocorrer.

Vacinação

A vacinação pode ser menos eficaz durante e até dois meses após interromper o tratamento com Gilenya™ (vide Interrompendo a terapia). O uso de vacinas com vírus vivos atenuados deve ser evitado.

Edema Macular

O edema macular (vide item Reações Adversas) com ou sem sintomas visuais foi relatado em 0,5% dos pacientes tratados com Gilenya™ 0,5 mg, ocorrendo predominantemente nos primeiros 3-4 meses de terapia. Uma avaliação oftálmica é, portanto, recomendada 3-4 meses após o início do tratamento. Caso pacientes relatem distúrbios visuais a qualquer momento durante a terapia com Gilenya™, uma avaliação de fundo do olho, incluindo a mácula, deve ser realizada.

Pacientes com histórico de uveíte e pacientes com diabetes *mellitus* estão em risco elevado de edema macular (vide item Reações Adversas). Gilenya™ não foi estudado em pacientes com esclerose múltipla concomitante com diabetes *mellitus*. Recomenda-se que pacientes com esclerose múltipla e diabetes *mellitus* ou com histórico de uveíte sejam

submetidos a uma avaliação oftálmica antes do início da terapia com Gilenya™ e tenham avaliações de acompanhamento enquanto recebem a terapia com Gilenya™.

A continuação de Gilenya™ em pacientes com edema macular não foi avaliada. Na decisão sobre se a terapia com Gilenya™ deve ou não ser descontinuada, se faz necessário levar em consideração os possíveis riscos e benefícios para cada paciente.

Bradiarritmia

O início do tratamento com Gilenya™ resulta em uma redução temporária na frequência cardíaca. Após a primeira dose, a redução da frequência cardíaca começa dentro de uma hora e a redução máxima é atingida em até 6 horas. Com a continuação da dosagem, a frequência cardíaca retorna ao valor basal dentro de um mês de tratamento crônico (vide item Características Farmacológicas, Frequência e ritmo cardíaco). Em pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg, a redução na frequência cardíaca medida pelo pulso, é em média 8 batimentos por minuto (bpm) aproximadamente. Frequências cardíacas abaixo de 40 bpm foram raramente observadas (vide item Reações Adversas). Pacientes que apresentaram bradicardia mostraram-se geralmente assintomáticos, mas alguns pacientes apresentaram sintomas leves a moderados, incluindo hipotensão, tontura, fadiga e/ou palpitações, que se resolveram dentro das primeiras 24 horas de tratamento.

O início do tratamento com Gilenya™ foi associado com atrasos na condução atrioventricular, geralmente bloqueios atrioventriculares de primeiro grau (intervalo PR prolongado no eletrocardiograma). Bloqueios atrioventriculares de segundo grau, geralmente Mobitz tipo I (*Wenckebach*), foram observados em menos de 0,2% de pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg em estudos clínicos. As anormalidades de condução foram caracteristicamente transitórias, assintomáticas, geralmente não exigiram tratamento e se resolveram dentro das primeiras 24 horas de tratamento. Durante a utilização pós-comercialização de Gilenya™, foram relatados casos isolados de bloqueio atrioventricular completo transitório e espontaneamente resolvido (vide item Reações Adversas).

Portanto, no início do tratamento com Gilenya™, recomenda-se que todos os pacientes sejam observados, com aferição da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de 6 horas, para os sinais e sintomas de bradicardia. Todos os pacientes devem realizar um eletrocardiograma antes da primeira dose e após o término do período de 6 horas de monitorização. Caso sintomas pós-dose relacionados à bradiarritmia ocorram, ações apropriadas devem ser iniciadas conforme necessário e o paciente deve ser observado até que os sintomas tenham sido resolvidos. Se o paciente necessitar de intervenção farmacológica durante o período de observação da primeira dose, monitoramento durante a noite, em um centro médico, deve ser instituído e a estratégia de vigilância da primeira dose deve ser repetida após a segunda dose de Gilenya™.

Observação adicional até a resolução dos achados também é requerida:

- Se o ritmo cardíaco em 6 horas após a dose for <45 bpm ou o for o menor valor pós-dose (sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo sobre o coração ainda não foi manifestado); ou
- Se o ECG de 6 horas após a primeira dose mostrar novo início de bloqueio atrioventricular de segundo grau ou maior;

Se o ECG mostrar um intervalo QT ≥ 500 msec na sexta hora após a primeira dose, os pacientes devem ser monitorados por toda a noite.

Devido ao risco de distúrbios graves no ritmo cardíaco, Gilenya™ não deve ser utilizado em pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sino-atrial. Uma vez que, bradicardia significativa pode ser fracamente tolerada em pacientes com doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão não controlada ou apneia do sono grave e não tratada, Gilenya™ não deve ser utilizado nesses pacientes. Se o tratamento for considerado, as recomendações de um cardiologista devem ser procuradas antes do início do tratamento, a fim de determinar a estratégia de monitoramento mais apropriada, que deve durar pelo menos toda a noite.

Uma vez que, o início do tratamento com Gilenya™ resulta em diminuição da frequência cardíaca e, portanto, um prolongamento do intervalo QT, Gilenya™ não deve ser utilizado em pacientes com prolongamento significativo do intervalo QT (QTc >470 msec (mulheres) ou >450 msec (homens)). Gilenya™ deve ser evitado em pacientes com fatores de risco relevantes para prolongamento QT, por exemplo, hipocalemia, hipomagnesemia ou prolongamento QT congênito. Se o tratamento for considerado, as recomendações de um cardiologista devem ser procuradas antes do início da terapia a fim de determinar a estratégia de monitoramento mais apropriada, que deve durar pelo menos toda a noite.

O uso de Gilenya™ em pacientes com histórico de síncope recorrentes ou bradicardia sintomática deve ser baseado na avaliação do risco-benefício global. Se o tratamento for considerado, deve-se procurar o aconselhamento de um cardiologista, a fim de determinar o monitoramento mais apropriado, que deve durar pelo menos toda a noite.

Gilenya™ não foi estudado em pacientes com arritmias que necessitam de tratamento com medicamentos de Classe Ia (por ex.: quinidina, procainamida) ou Classe III (por ex.: amiodarona, sotalol). Medicamentos antiarrítmicos de Classe

Ia e Classe III foram associados com casos de *Torsades de Pointes* em pacientes com bradicardia. Uma vez que o início do tratamento com GilenyaTM resulta em frequência cardíaca reduzida, GilenyaTM não deve ser administrado concomitantemente com esses medicamentos.

A experiência com GilenyaTM é limitada em pacientes recebendo terapia concomitante com betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio redutores da frequência cardíaca (como verapamil, diltiazem ou ivabradina), ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, digoxina). Uma vez que, o início do tratamento GilenyaTM também está associado a diminuição da frequência cardíaca (vide "Bradiarritmia"), o uso concomitante destas substâncias durante o início do tratamento com GilenyaTM pode ser associada com bradicardia grave e bloqueio cardíaco. Devido ao potencial efeito aditivo sobre a frequência cardíaca, o tratamento com GilenyaTM geralmente não deve ser iniciado em pacientes que são tratados concomitantemente com estas substâncias. Se o tratamento com GilenyaTM for considerado, deve-se procurar aconselhamento com um cardiologista a respeito da substituição por medicamentos que não reduzam a frequência cardíaca ou o monitoramento adequado durante o início do tratamento (deve durar pelo menos toda a noite) (vide Interações Medicamentosas).

Caso a terapia com GilenyaTM seja descontinuada por mais de 2 semanas, os efeitos sobre a frequência cardíaca e condução atrioventricular podem ocorrer novamente após a reintrodução do tratamento com GilenyaTM e as mesmas precauções da primeira dose devem ser aplicadas. Dentro das primeiras duas semanas de tratamento, se houver a interrupção de um dia ou mais, a repetição dos procedimentos de primeira dose é recomendada. Durante as semanas 3 e 4 de tratamento, se houver a interrupção do tratamento por mais de 7 dias, os procedimentos de primeira dose são recomendados.

Função hepática

Durante os ensaios clínicos, elevação de três vezes ou mais das transaminases hepáticas ocorreram em 8,5% dos pacientes tratados com 0,5 mg de GilenyaTM e o medicamento foi interrompido nos casos em que a elevação foi maior que 5 vezes. A recorrência das elevações das transaminases hepáticas ocorreu após o reinício do tratamento em alguns pacientes, suportando uma relação com a droga.

Antes do início do tratamento com GilenyaTM uma contagem recente (por exemplo, dentro de 6 meses) dos níveis das transaminases e bilirrubina devem estar disponíveis. Pacientes que desenvolverem sintomas sugestivos de disfunção hepática, tais como náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia inexplicados e/ou urina escura, durante o tratamento, devem ter as enzimas hepáticas checadas e GilenyaTM deve ser descontinuado caso uma lesão hepática significativa for confirmada (vide item Reações Adversas, Função hepática). Embora não existam dados para estabelecer que os pacientes com doença hepática preexistente tenham um risco aumentado para desenvolver elevação nos valores no teste de função hepática ao tomar GilenyaTM, deve-se ter cautela ao administrar GilenyaTM em pacientes com histórico de doença hepática significativa.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível

Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível foram relatados na dose de 0,5 mg em estudos clínicos e na pós-comercialização (vide Reações Adversas). Os sintomas relatados incluíram início repentino de cefaleia grave, náuseas, vômitos, alteração do estado mental, distúrbios visuais e convulsões. Os sintomas da síndrome de encefalopatia posterior reversível são geralmente reversíveis, mas podem evoluir para derrame isquêmico ou hemorragia cerebral. Atraso no diagnóstico e tratamento pode levar a sequelas neurológicas permanentes. Se houver suspeita de síndrome de encefalopatia posterior reversível GilenyaTM deve ser descontinuado.

Tratamento prévio com terapias imunossupressivas ou imunomoduladoras

Quando se muda de outra terapia modificadora da doença, a meia-vida e mecanismo de ação da outra terapia deve ser considerada afim de evitar um efeito imune aditivo enquanto que ao mesmo tempo minimizar o risco de reativação da doença. Antes de iniciar o tratamento com GilenyaTM, uma recente contagem de células brancas deve estar disponível (por exemplo, após a descontinuação da terapia prévia) para assegurar que qualquer efeito imune de tais terapias (por exemplo, citopenia) tenha se resolvido.

Beta-interferona, acetato de glatirâmer ou dimetil fumarato

GilenyaTM pode geralmente ser iniciado após a descontinuação de beta-interferona, acetado de glatirâmer ou dimetil fumarato.

Natalizumabe ou teriflunomida

Devido a longa meia-vida do natalizumabe ou teriflunomida, cautela em relação o potencial efeito imune aditivo é necessária quando os pacientes trocam destas terapias para GilenyaTM. Uma avaliação cuidadosa de caso para caso em relação ao momento do início do tratamento com GilenyaTM é recomendada.

A eliminação da natalizumabe geralmente leva até 2-3 meses após a sua descontinuação.

Teriflunomida também é eliminada lentamente do plasma. Sem o procedimento de aceleração da eliminação, a eliminação da teriflunomida do plasma pode levar alguns meses até 2 anos. O procedimento de aceleração da eliminação está descrito na bula da teriflunomida.

Alemtuzumabe

Devido as características e da duração da resposta do efeito imunossupressor do alemtuzumabe descrito na bula do produto, não é recomendado iniciar o tratamento com GilenyaTM após alemtuzumabe, a menos que os benefícios do tratamento com GilenyaTM superem claramente os riscos individuais ao paciente.

Interrompendo a terapia

Caso uma decisão for tomada para interromper o tratamento com GilenyaTM, o médico precisa estar ciente de que o fingolimode permanece no sangue e possui efeitos farmacodinâmicos, tais como contagens de linfócitos reduzidas, por até dois meses após a última dose. As contagens de linfócitos geralmente retornam à faixa normal dentro de 1-2 meses após a interrupção da terapia (vide item Características Farmacológicas). O início de outras terapias durante esse intervalo resultará em uma exposição concomitante ao fingolimode. O uso de imunossupressores logo após a descontinuação de GilenyaTM pode levar a um efeito aditivo sobre o sistema imune e, portanto, deve-se ter cautela.

Gravidez e Lactação

Mulheres com potencial para engravidar

Antes do início do tratamento com GilenyaTM, mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o possível risco grave ao feto e a necessidade de contracepção eficaz durante o tratamento com GilenyaTM. Uma vez que leva aproximadamente 2 meses para eliminar o composto do corpo após a interrupção do tratamento (vide item Advertências e Precauções), o potencial risco ao feto pode persistir e deve-se usar da contracepção durante tal período.

Gravidez

O uso de GilenyaTM em mulheres que estão grávidas ou que podem engravidar deve apenas ser considerado caso o possível benefício justifique o possível risco ao feto (vide subitem Mulheres com potencial para engravidar). Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva incluindo perda do feto e defeitos nos órgãos, tronco arterial notavelmente persistente e defeito do septo ventricular (vide item Dados de segurança pré-clínicos). Além disso, o receptor afetado pelo fingolimode (receptor esfingosina-1-fosfato) é conhecido por estar envolvido na formação vascular durante a embriogênese. Atualmente, não se sabe se malformações cardiovasculares serão encontradas em humanos. Existem dados muito limitados sobre o uso de fingolimode em mulheres grávidas. Em estudos clínicos, 20 casos de gravidez foram relatados em pacientes expostas a fingolimode no momento do diagnóstico de gravidez, mas os dados são muito limitados para tirar conclusões sobre a segurança de GilenyaTM na gravidez.

Trabalho de parto e parto

Não existe qualquer dado sobre os efeitos de fingolimode no trabalho de parto e no parto.

Lactação

O fingolimode é excretado no leite de animais tratados durante a lactação. Por causa do potencial para reações adversas graves ao fingolimode em bebês lactentes, mulheres recebendo GilenyaTM não devem amamentar.

Fertilidade

Dados dos estudos pré-clínicos não sugerem que o fingolimode estaria associado a um risco elevado de fertilidade reduzida.

Toxicidade reprodutiva no sexo masculino

Os dados disponíveis não sugerem que GilenyaTM estaria associado a um risco elevado de toxicidade fetal mediada pelo sexo masculino.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras (incluindo corticosteroides) devem ser administradas concomitantemente com cautela devido ao risco de efeitos adicionais no sistema imune. Decisões específicas como a dose e duração do tratamento concomitante com corticosteroides devem ser baseadas na avaliação

clínica. A coadministração de um curto período de corticosteroides (até 5 dias conforme protocolos de estudo) não aumentou a taxa global de infecção em pacientes tratados com fingolimode em estudos de fase III, comparando com o placebo (vide Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Também deve-se ter cautela para introduzir Gilenya™, quando os pacientes estiverem previamente em uso de terapias que possuem efeitos imune de longa duração, tais como natalizumabe, teriflunomida ou mitoxantrona (vide item Advertências e Precauções).

Quando o fingolimode é usado com atenolol, há uma redução adicional de 15% na frequência cardíaca mediante a iniciação de fingolimode, um efeito não observado com diltiazem. O tratamento com Gilenya™ não deve ser iniciado em pacientes recebendo betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio redutores da frequência cardíaca (como verapamil, diltiazem ou ivabradina), ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, digoxina) devido aos potenciais efeitos aditivos na frequência cardíaca. Se o tratamento com Gilenya™ for considerado, deve-se procurar aconselhamento com um cardiologista a respeito da substituição por medicamentos que não reduzam a frequência cardíaca ou o monitoramento adequado durante o início do tratamento (deve durar pelo menos toda a noite) (vide “Advertências e Precauções”).

Durante e até dois meses após o tratamento com Gilenya™, a vacinação poderá ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas atenuadas pode apresentar risco de infecção e deve, portanto, ser evitado (vide Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Interações farmacocinéticas

O fingolimode é eliminado principalmente via citocromo P450 4F2 (CYP4F2) e possivelmente por outras isoenzimas CYP4F. Estudos em hepatócitos *in vitro* indicam que o CYP3A4 pode contribuir para a metabolização do fingolimode nos casos de forte indução do CYP3A4.

- Potencial de fingolimode e fingolimode-fosfato para inibir o metabolismo de medicações concomitantes:

Estudos de inibição *in vitro* utilizando microsossomos agrupados do fígado humano e substratos metabólicos específicos de sonda demonstraram que fingolimode e fingolimode-fosfato possuem pouca ou nenhuma capacidade de inibir a atividade das enzimas CYP(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, ou CYP4A9/11 (apenas fingolimode)). Portanto, é improvável que o fingolimode e o fingolimode-fosfato reduzam o *clearance* dos medicamentos que são eliminados principalmente através do metabolismo pelas principais isoenzimas CYP.

- Potencial de fingolimode e fingolimode-fosfato de induzir seu próprio metabolismo e/ou o metabolismo de medicações concomitantes

O fingolimode foi examinado quanto a seu potencial de induzir a atividade de CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2, e ABCB1 (P-gp) mRNA e CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP4F2 humanos em hepatócitos humanos primários. O fingolimode não induziu o mRNA ou a atividade das diferentes enzimas CYP e ABCB1 a respeito do veículo controle. Portanto, nenhuma indução clinicamente relevante das enzimas CYP ou ABCB1 (P-gp) testadas pelo fingolimode é esperada em concentrações terapêuticas. Experimentos *in vitro* não forneceram indicações de indução do CYP pelo fingolimode-fosfato.

- Potencial de fingolimode e fingolimode-fosfato de inibir o transporte ativo de medicações concomitantes

Com base em dados *in vitro* não se espera que o fingolimode ou que o fingolimode-fosfato, inibam a captação de medicações concomitantes e/ou biológicos transportados pelo o polipeptídio transportador de ânion orgânico 1B1 e 1B3 (OATP1B1, OATP1B3) ou o polipeptídio cotransportador de taurocolato de sódio (NTCP). De maneira semelhante, não se espera que eles inibam o efluxo de medicações concomitantes e/ou biológicos transportados pela proteína resistente ao câncer de mama (BCRP), pela bomba de excreção do sal biliar (BSEP), pela proteína 2 associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2) em concentrações terapêuticas.

Contraceptivos orais

A co-administração de fingolimode de 0,5 mg diariamente com contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel) não provocou qualquer mudança na exposição à contraceptivos orais. A exposição a fingolimode e fosfato de fingolimode foram consistentes com os estudos anteriores. Nenhum estudo de interação foi realizado com contraceptivos orais contendo outras progesteronas, entretanto, um efeito de fingolimode sobre a sua exposição não é esperado.

Ciclosporina

A farmacocinética do fingolimode de dose única não foi alterada durante a administração concomitante com ciclosporina em estado de equilíbrio, nem a farmacocinética de ciclosporina em estado de equilíbrio foi alterada pela

administração de fingolimode de dose única, ou doses múltiplas (28 dias). Esses dados indicam que é improvável que fingolimode reduza ou aumente o *clearance* de medicamentos eliminados principalmente pela CYP3A4. A inibição potente dos transportadores PgP, MRP2, e OATP1B1 não influencia a disposição de fingolimode.

Cetoconazol

A administração concomitante de cetoconazol 200 mg duas vezes ao dia em estado de equilíbrio e uma dose única de 5 mg de fingolimode levou a um aumento modesto na AUC de fingolimode e fingolimode-fosfato (aumento de 1,7 vez), pela inibição do CYP4F2.

Isoproterenol, atropina, atenolol, e diltiazem

A exposição à dose única de fingolimode e fingolimode-fosfato não foi alterada pela administração concomitante com isoproterenol ou atropina. Da mesma forma, a farmacocinética de dose única de fingolimode e fingolimode-fosfato e a farmacocinética no estado de equilíbrio tanto do atenolol quanto do diltiazem não foram alteradas durante a administração concomitante dos últimos dois medicamentos com fingolimode.

Carbamazepina

A coadministração de carbamazepina 600 mg duas vezes ao dia no estado de equilíbrio e uma dose única de fingolimode 2 mg tiveram um fraco efeito na AUC do fingolimode e fingolimode-fosfato, diminuindo ambas em aproximadamente 40%. A relevância clínica dessa observação é desconhecida.

Análise farmacocinética da população para interações medicamentosas potenciais

Uma avaliação farmacocinética da população, realizada em pacientes com esclerose múltipla, não forneceu evidência para um efeito significativo da fluoxetina e da paroxetina (fortes inibidores do CYP2D6) sobre as concentrações de fingolimode ou fingolimode-fosfato. Adicionalmente, as seguintes substâncias comumente prescritas não tiveram nenhum efeito clinicamente relevante ($\leq 20\%$) sobre as concentrações de fingolimode ou fingolimode-fosfato: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinil, amitriptilina, pregabalina, corticosteroides e anticoncepcionais orais.

Testes laboratoriais

Uma vez que o fingolimode reduz as contagens de linfócitos no sangue através da redistribuição em órgãos linfoides secundários, as contagens de linfócitos no sangue periférico não podem ser utilizadas para avaliar o status do subgrupo de linfócitos de um paciente tratado com Gilenya™.

Testes laboratoriais que necessitam do uso de células mononucleares circulantes precisam de volumes maiores de sangue devido à redução no número de linfócitos circulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Gilenya™ deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da umidade. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa amarela clara opaca, contendo pó branco a quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

População-alvo geral

A dose recomendada de Gilenya™ é de uma cápsula de 0,5 mg tomada por via oral uma vez ao dia, que pode ser tomada juntamente com alimentos ou não. Caso uma dose seja esquecida, o tratamento deve ser continuado com a próxima dose conforme planejado.

No início do tratamento com Gilenya™, após a primeira dose, recomenda-se que todos os pacientes sejam observados, com aferição da pressão arterial e da pulsação a cada hora, por um período de 6 horas para os sinais e sintomas da bradicardia. Todos os pacientes devem realizar um eletrocardiograma antes da dose e após o término do período de 6 horas de monitorização. (vide item Advertências e Precauções, Bradicardia).

Para recomendação relacionada com a troca de pacientes de outras terapias modificadoras da doença para Gilenya™ (vide item Advertências e Precauções, Tratamento prévio com terapias imunossupressivas ou imunomoduladoras).

Dosagem em populações especiais

Comprometimento renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose de Gilenya™ em pacientes com comprometimento renal (vide item Características Farmacológicas).

Comprometimento hepático

Não é necessário qualquer ajuste de dose de Gilenya™ em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. Gilenya™ deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (*Child-Pugh* classe C) (vide item Características Farmacológicas).

Pacientes pediátricos

Gilenya™ não é indicado para o uso em pacientes pediátricos (vide item Características Farmacológicas).

Pacientes geriátricos

Gilenya™ deve ser usado com cautela em pacientes com 65 anos de idade ou mais (vide item Características Farmacológicas).

Etnia

Não é necessário qualquer ajuste de dose de Gilenya™ com base em origem étnica (vide item Características Farmacológicas).

Sexo

Não é necessário qualquer ajuste de dose de Gilenya™ com base no sexo (vide item Características Farmacológicas).

Pacientes diabéticos

Gilenya™ deve ser usado com cautela em pacientes com diabetes *mellitus* devido a um possível risco elevado de edema macular (vide item Advertências e Precauções).

A dose máxima recomendada de Gilenya™ é de uma cápsula de 0,5 mg ao dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A população de segurança de Gilenya™ é derivada de dois estudos clínicos de fase III placebo-controlados e um estudo de fase III ativo-controlado em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Isso inclui um total de 2431 pacientes recebendo Gilenya™ (dose de 0,5 ou 1,25 mg). O estudo D2301 (FREEDOMS) foi um estudo clínico de 2 anos placebo-controlado em 854 pacientes com esclerose múltipla tratados com fingolimode (placebo: 418). O estudo D2309 (FREEDOMS II) foi um estudo clínico de dois anos, placebo-controlado em 728 pacientes com esclerose múltipla tratados com fingolimode (placebo 355). Nos dados combinados desses dois estudos as reações adversas (RAs) mais sérias para a dose terapêutica recomendada de 0,5 mg foram infecções, edema macular e bloqueios atrioventriculares transitórios no início do tratamento. As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) na dose de 0,5 mg foram cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas. O evento adverso mais frequente relatado para Gilenya™ 0,5 mg em uma incidência maior que 1% levando à interrupção do tratamento incluiu elevações na ALT sérica (2,2%).

As reações adversas para o fingolimode no Estudo D2302 (TRANSFORMS), um estudo controlado de 1 ano usando betainterferona 1a como comparador em 849 pacientes com esclerose múltipla tratados com fingolimode, foram geralmente semelhantes ao estudo placebo-controlado, levando em consideração as diferenças na duração do estudo.

Resumo tabulado das reações adversas

A Tabela 4 apresenta a frequência das reações adversas reportadas na análise combinada dos estudos controlados FREEDOMS e FREEDOMS II.

As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema orgânico MedDRA. As frequências foram definidas como segue: Muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

Tabela 4 **Resumo tabulado das reações adversas**

| Classe primária de sistema orgânico | Placebo N = 773 | fingolimode 0,5mg N = 783 | fingolimode 1,25mg N = 429 | Variação de frequência para a dose de 0,5 mg |
|--|----------------------------|---|--|---|
| Termo de preferência | % | % | % | |
| Infecções | | | | |
| Infecções virais por <i>influenza</i> | 65 (8,4) | 89 (11,4) | 40 (9,3) | muito comum |
| Sinusite | 64 (8,3) | 85 (10,9) | 39 (9,1) | muito comum |
| Bronquite | 35 (4,5) | 64 (8,2) | 27 (6,3) | comum |
| Gastroenterite | 13 (3,1) | 19 (4,5) | 18 (4,2) | comum |
| Herpes zoster | 7 (0,9) | 16 (2,0) | 25 (5,8) | comum |
| <i>Tinea versicolor</i> | 3 (0,4) | 14 (1,8) | 6 (1,4) | comum |
| Pneumonia* | 1 (0,1) | 7 (0,9) | 7 (1,6) | incomum |
| Distúrbios Cardíacos | | | | |
| Bradicardia | 7 (0,9) | 20 (2,6) | 10 (2,3) | comum |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | |
| Cefaleia | 175 (22,6) | 192 (24,5) | 114 (26,6) | muito comum |
| Tontura | 65 (8,4) | 69 (8,8) | 30 (7,0) | comum |
| Parestesia | 18 (4,3) | 23 (5,4) | 17 (4,0) | comum |
| Enxaqueca | 28 (3,6) | 45 (5,7) | 15 (3,5) | comum |
| Síndrome de encefalopatia posterior reversível | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | rara |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | |
| Diarreia | 74 (9,6) | 99 (12,6) | 40 (9,3) | muito comum |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração | | | | |
| Astenia | 6 (0,8) | 15 (1,9) | 9 (2,1) | comum |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo | | | | |
| Dor nas costas | 69 (8,9) | 78 (10,0) | 45 (10,5) | muito comum |
| Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo | | | | |
| Eczema | 15 (1,9) | 21 (2,7) | 15 (3,5) | comum |
| Alopecia | 10 (2,4) | 15 (3,5) | 9 (2,1) | comum |
| Prurido | 17 (2,2) | 21 (2,7) | 4 (0,9) | comum |
| Investigações | | | | |
| Elevação nas enzimas hepáticas (aumento da ALT, GGT, AST) | 32 (4,1) | 119 (15,2) | 22 (5,1) | muito comum |
| Redução de peso | 14 (3,3) | 20 (4,7) | 15 (3,5) | comum |
| Elevação nos triglicérides sanguíneos | 7 (0,9) | 16 (2,0) | 8 (1,9) | comum |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos | | | | |
| Tosse | 87 (11,3) | 96 (12,3) | 37 (8,6) | muito comum |
| Dispneia | 54 (7,0) | 71 (9,1) | 28 (6,5) | comum |
| Transtornos psiquiátricos | | | | |
| Depressão | 28 (6,7) | 33 (7,8) | 26 (6,1) | comum |
| Distúrbios oculares | | | | |
| Dor nos olhos | 6 (1,4) | 11 (2,6) | 8 (1,9) | comum |
| Visão turva | 19 (2,5) | 33 (4,2) | 8 (1,9) | comum |
| Edema macular | 3(0,4) | 4 (0,5) | 7 (1,6) | incomum* |
| Distúrbios vasculares | | | | |
| Hipertensão | 28 (3,6) | 63 (8,0) | 28 (6,5) | comum |
| Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático | | | | |
| Linfopenia | 2 (0,3) | 53 (6,8) | 23 (5,4) | comum |
| Leucopenia | 1 (0,1) | 17 (2,2) | 27 (6,3) | comum |

*Não relatado nos estudos FREEDOMS, FREEDOMS II e TRANSFORMS. A categoria de frequência está baseada na exposição estimada de aproximadamente 10000 pacientes ao fingolimode em todos os estudos clínicos.

Infecções

Em estudos clínicos de esclerose múltipla, a taxa geral de infecções (65,1%) na dose de 0,5 mg foi semelhante à do placebo. Entretanto bronquite, herpes zoster e pneumonia, foram mais comuns em pacientes tratados com Gilenya™. Infecções sérias ocorreram na taxa de 1,6% no grupo de fingolimode versus 1,4% no placebo.

Houve casos fatais muito raros de infecções de VVZ no contexto do uso concomitante prolongado de corticosteroides (mais de 5 dias) para o tratamento de recidivas da esclerose múltipla, no entanto, não foi estabelecida uma relação causal entre o tratamento concomitante e desfecho fatal. A co-administração de um tratamento de curta duração com corticosteroides (até 5 dias, conforme protocolos de estudo) não aumentou a taxa global de infecção em pacientes tratados com fingolimode nos estudos clínicos de fase III, em comparação com placebo (vide Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Houve casos muito raros de outras infecções pelo vírus de herpes fatais. Entretanto, uma relação causal com não foi estabelecida.

Foram reportados na experiência pós-comercialização casos isolados de meningite criptocócica (vide item Advertências e Precauções).

Edema Macular

Em estudos clínicos, o edema macular ocorreu em 0,4% dos pacientes tratados com a dose recomendada de Gilenya™ 0,5 mg e em 1,1% dos pacientes tratados com a dose maior de 1,25 mg.

A maioria dos casos em estudos clínicos de esclerose múltipla ocorreu dentro dos primeiros 3-4 meses de terapia. Alguns pacientes apresentaram visão turva ou acuidade visual reduzida, mas outros estavam assintomáticos e foram diagnosticados em exame oftalmológico de rotina. O edema macular geralmente melhorou ou resolveu espontaneamente após a descontinuação do medicamento. O risco de recorrência após a reintrodução não foi avaliado. A incidência de edema macular é aumentada em pacientes com esclerose múltipla com um histórico de uveíte (aproximadamente 20% com um histórico de uveíte *versus* 0,6% sem um histórico de uveíte).

Gilenya™ não foi testado em pacientes com esclerose múltipla com diabetes *mellitus*. Em estudos clínicos de transplante renal em que pacientes com diabetes *mellitus* foram incluídos, a terapia com 2,5 mg e 5 mg de Gilenya™ resultou em um aumento de 2 vezes na incidência de edema macular. Espera-se, portanto, que pacientes com esclerose múltipla com diabetes *mellitus* estejam em um risco maior de edema macular (vide item Advertências e Precauções).

Bradiarritmia

O início do tratamento com Gilenya™ resulta em uma redução transitória na frequência cardíaca e pode também ser associado a atrasos na condução atrioventricular (vide item Advertências e Precauções).

Em estudos clínicos com esclerose múltipla, a redução máxima média na frequência cardíaca após a ingestão da primeira dose foi observada 4-5 horas pós-dose, com um declínio na frequência cardíaca média, medida pelo pulso, de 8 batimentos por minuto para Gilenya™ 0,5 mg. Frequências cardíacas abaixo de 40 batimentos por minuto foram raramente observadas em pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg. A frequência cardíaca retornou ao valor basal dentro de 1 mês da dosagem crônica.

No programa clínico de esclerose múltipla, um bloqueio atrioventricular de primeiro grau (intervalo PR prolongado no eletrocardiograma) foi detectado após a iniciação do medicamento em 4,7% dos pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg, em 2,8% dos pacientes recebendo betainterferona 1a intramuscular e em 1,5% dos pacientes recebendo placebo.

Bloqueio atrioventricular de segundo grau foi detectado em menos de 0,2% dos pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg. No cenário de pós-comercialização, foram observados relatos isolados de bloqueio atrioventricular completo transitório e espontaneamente resolvido, durante o período de 6 horas de observação após a primeira dose de Gilenya™. Os pacientes se recuperaram espontaneamente.

As anormalidades de condução observadas nos estudos clínicos e na pós-comercialização foram caracteristicamente transitórias, assintomáticas e se resolveram dentro de 24 horas de tratamento. Embora a maioria dos pacientes não tenham necessitado de intervenção médica, nos estudos clínicos, um paciente na dose de 0,5 mg recebeu isoprenalina para um bloqueio atrioventricular assintomático de segundo grau Mobitz I.

No cenário de pós-comercialização, eventos isolados de início tardio, incluindo assistolia transitória e morte inexplicável, ocorreram dentro de 24 horas após a primeira dose. Estes casos foram afetados por medicações concomitantes e / ou doença pré-existente. A relação de tais eventos com Gilenya™ é incerta.

Pressão arterial

Em estudos clínicos de esclerose múltipla, Gilenya™ 0,5 mg foi associado a um leve aumento de aproximadamente 1 mmHg em média na pressão arterial média, manifestando-se após aproximadamente 2 meses do início do tratamento. Esse aumento persistiu com a continuação do tratamento. Hipertensão foi relatada em 6,5% dos pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg e em 3,3% dos pacientes recebendo placebo.

Função hepática

O aumento das enzimas hepáticas (principalmente elevação de ALT) tem sido relatado em pacientes com esclerose múltipla tratados com Gilenya™. Em estudos clínicos, 8,0% e 1,8% dos pacientes tratados com Gilenya™ 0,5 mg apresentaram uma elevação assintomática nos níveis séricos de ALT de ≥ 3 x LSN e ≥ 5 x LSN, respectivamente, comparados com os valores correspondentes no grupo placebo de 1,9% e 0,9%, respectivamente. A maioria das elevações ocorreu dentro de 6-9 meses. Os níveis séricos de ALT voltaram ao normal dentro de aproximadamente 2 meses após a descontinuação de Gilenya™. Os poucos pacientes que apresentaram elevações da ALT de ≥ 5 x LSN e que continuaram recebendo terapia com Gilenya™, os níveis de ALT voltaram ao normal dentro de aproximadamente 5 meses (vide Advertências e Precauções).

Sistema respiratórios

Reduções menores dose-dependentes no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) e na capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (DPMC) foram observadas no tratamento com fingolimode a partir de 1 mês e mantendo-se estável em seguida. No mês 24, a redução dos valores basais em porcentagem do VEF₁ previsto foi de 2,7% para 0,5 mg de fingolimode e 1,2% para o placebo, uma diferença que se resolveu após a descontinuação do tratamento. Para DPMC as reduções em 24 meses foram de 3,3% para 0,5 mg de fingolimode e 2,7% para o placebo.

Eventos vasculares

Casos raros de doença oclusiva arterial periférica ocorreram em estudos clínicos fase III, com pacientes tratados com Gilenya™ em doses maiores (1,25 ou 5,0 mg). Foram reportados em estudos clínicos e em pós-vendas, casos raros de derrames isquêmicos e hemorrágicos com doses de 0,5 mg, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida.

Linfomas

Houve casos de linfoma em estudos clínicos e na pós-comercialização. Os casos relatados tiveram natureza heterogênea, incluindo linfomas de células B e células T. A relação com Gilenya™ permanece incerta.

ATENÇÃO: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses únicas de até 80 vezes a dose recomendada (0,5 mg) foram bem toleradas em voluntários saudáveis. Na dose de 40 mg, 5 de 6 indivíduos relataram opressão ou desconforto torácico leve que foi clinicamente consistente com reatividade de pequenas vias respiratórias.

O fingolimode pode induzir bradicardia. O declínio da frequência cardíaca geralmente se inicia em uma hora após a primeira dose e é máximo dentro de 6 horas. Houve relatos de condução atrioventricular lenta, com relatos isolados de bloqueio atrioventricular completo, transitório e espontaneamente resolvidos (vide “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Se a superdose constituir a primeira exposição de Gilenya™, é importante observar os sinais e sintomas de bradicardia, que podem incluir monitoramento durante a noite. Aferições regulares da pressão arterial e pulsação são necessárias e devem ser realizados eletrocardiogramas (vide “Posologia” e “Advertências e Precauções”).

Nem diálise, nem transfusão de plasma resultariam em remoção significativa de fingolimode do corpo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0068.1076

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo – SP.

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 12.02.15
2014-PSB/GLC-0735-s
VPS8

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GILENYA™
fingolimode

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 0,5 mg. Embalagens contendo 28 cápsulas de Gilenya™.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Gilenya™ contém 0,56 mg de cloridrato de fingolimode, equivalente a 0,5 mg de fingolimode.

Excipientes: manitol, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, gelatina, tinta de impressão preta e tinta de impressão amarela.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gilenya™ é indicado como uma terapia modificadora da doença para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente para reduzir a frequência de reincidências e retardar a progressão da incapacidade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Gilenya™⁽¹⁾ foi demonstrada em dois estudos que avaliaram doses diárias de 0,5 mg e 1,25 mg de Gilenya™ em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Os dois estudos incluíram pacientes que haviam apresentado pelo menos 2 recidivas clínicas durante os 2 anos antes da randomização ou pelo menos 1 recidiva clínica durante o 1º ano antes da randomização, e que haviam apresentado uma Escala de Estado de Incapacidade Expandida (EDSS) entre 0 e 5,5. Um terceiro estudo visando a mesma população de pacientes foi concluído após o registro de Gilenya™⁽²⁾.

Estudo D2301 (FREEDOMS)

O estudo D2301 (FREEDOMS) foi um estudo de fase III de 2 anos, randomizado, duplo-cego, placebo controlado em pacientes com esclerose múltipla recidiva-remitente que não haviam recebido betainterferona ou acetato de glatirâmer ao longo de pelo menos 3 meses anteriores e que não haviam recebido natalizumabe ao longo de pelo menos 6 meses anteriores. Avaliações neurológicas foram realizadas na Seleção, a cada 3 meses e no momento de suspeita da recidiva. Avaliações de MRI foram realizadas na seleção, mês 6, mês 12 e mês 24. O desfecho primário foi a taxa de recidiva anual.

A idade média era de 37 anos, a duração mediana da doença era de 6,7 anos e a pontuação mediana basal na EDSS foi de 2,0. Os pacientes foram randomizados para receber Gilenya™ 0,5 mg (n = 425), Gilenya™ 1,25 mg (n = 429) ou placebo (n = 418) por até 24 meses. O tempo mediano recebendo o medicamento no estudo foi de 717 dias com 0,5 mg, 715 dias com 1,25 mg e 718,5 dias com placebo.

A taxa de recidiva anual foi significativamente menor em pacientes tratados com Gilenya™ do que em pacientes que receberam placebo. O principal desfecho secundário foi o tempo até a progressão da incapacidade confirmada em 3 meses conforme medida por pelo menos um aumento de 1 ponto a partir do valor basal na EDSS (aumento de 0,5 ponto para pacientes com valor de basal de 5,5 na EDSS) mantido por 3 meses. O tempo até o início da progressão da incapacidade confirmada em 3 meses foi significativamente retardado com o tratamento com Gilenya™ em comparação com placebo. Não houve diferença significativa entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg em ambos os desfechos.

Os resultados para esse estudo estão demonstrados na Tabela 1 e Figuras 1 e 2.

Tabela 1 Resultados clínicos e de MRI do Estudo FREEDOMS

| | Gilenya™ 0,5 mg | Gilenya™ 1,25 mg | Placebo |
|---|----------------------|----------------------|---------|
| Desfechos Clínicos | n = 425 | n = 429 | n = 418 |
| Taxa de recidiva anual (desfecho primário) | 0,18 (p < 0,001*) | 0,16 (p < 0,001*) | 0,40 |
| Redução relativa (%) | 54 | 60 | |
| Percentual de pacientes que permaneceram livres de recidiva em 24 meses | 70,4 (p < 0,001*) | 74,7 (p < 0,001*) | 45,6 |
| Risco de progressão da incapacidade | | | |

| | Gilenya™ 0,5 mg | Gilenya™ 1,25 mg | Placebo |
|--|---|---|-------------------------------------|
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmado em 3 meses) | 0,70 (0,52; 0,96) (p = 0,024*) | 0,68 (0,50; 0,93) (p = 0,017*) | |
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmado em 6 meses) | 0,63 (0,44; 0,90) (p = 0,012*) | 0,60 (0,41; 0,86) (p = 0,006*) | |
| Desfechos de MRI | | | |
| Número de lesões em T2 novas ou recentemente ampliadas | n = 370 | n = 337 | n = 339 |
| Número mediano (médio) ao longo de 24 meses | 0,0 (2,5) (p < 0,001*) | 0,0 (2,5) (p < 0,001*) | 5,0 (9,8) |
| Número de lesões realçadas por Gd | n = 369 (Mês 24) | n = 343 (Mês 24) | n = 332 (Mês 24) |
| Número mediano (médio) no Mês 6 Mês 12 Mês 24 | 0,0 (0,2) 0,0 (0,2) 0,0 (0,2) (p < 0,001* em cada período) | 0,0 (0,3) 0,0 (0,3) 0,0 (0,2) (p < 0,001* em cada período) | 0,0 (1,3) 0,0 (1,1) 0,0 (1,1) |
| Alteração percentual no volume total de lesão em T2 | n = 368 | n = 343 | n = 339 |
| Alteração % mediana (média) ao longo de 24 meses | -1,7 (10,6) (p < 0,001*) | -3,1 (1,6) (p < 0,001*) | 8,6 (33,8) |
| Alteração no volume de lesão hipo-intensa em T1 | n = 346 | n = 317 | n = 305 |
| Alteração % mediana (média) ao longo de 24 meses | 0,0 (8,8) (p = 0,012*) | -0,2 (12,2) (p = 0,015*) | 1,6 (50,7) |
| Alteração percentual no volume cerebral | n = 357 | n = 334 | n = 331 |
| Alteração % mediana (média) ao longo de 24 meses | -0,7 (-0,8) (p < 0,001*) | -0,7 (-0,9) (p < 0,001*) | -1,0 (-1,3) |

Todas as análises de desfechos clínicos foram intencionadas para tratar. As análises MRI usaram o conjunto de dados avaliável.

* Indica significância estatística *versus* placebo nível 0,05 bilateral.

Determinação de valores-p: ARR agregado por regressão binominal negativa ajustada por tratamento, país agrupado, número de recidivas nos últimos 2 anos e EDSS basal; percentual de pacientes mantendo regressão logística livre de recidiva ajustada por tratamento, país, número de recidiva nos últimos 2 anos, e EDSS basal; tempo até a progressão de deficiência confirmada em 3 meses / 6 meses pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado por tratamento, país agrupado, EDSS basal, e idade; lesões em T2 novas / recentemente ampliadas por regressão binominal negativa ajustada por tratamento e país agrupado; lesões realçadas por Gd pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país agrupado, e número basal das lesões realçadas por Gd; e alteração % na lesão e volume cerebral pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país agrupado, e valor basal correspondente.

Figura 1 Gráfico de *Kaplan-Meier* do tempo até a primeira recidiva confirmada até o Mês 24 – Estudo FREEDOMS (população ITT)

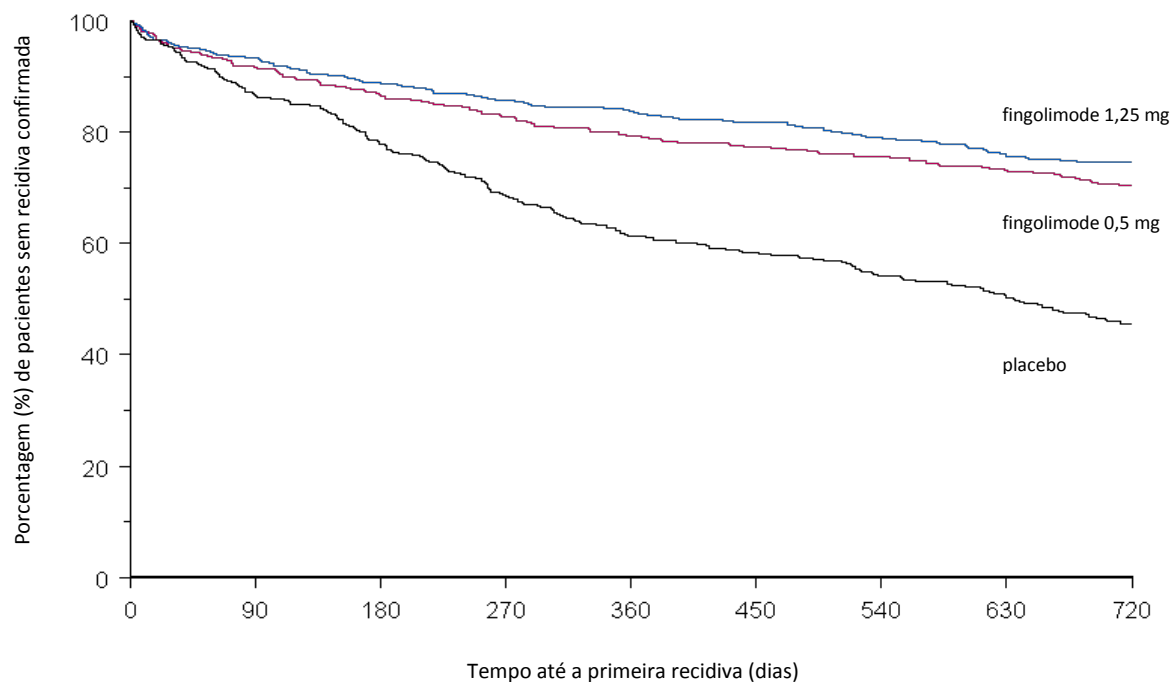
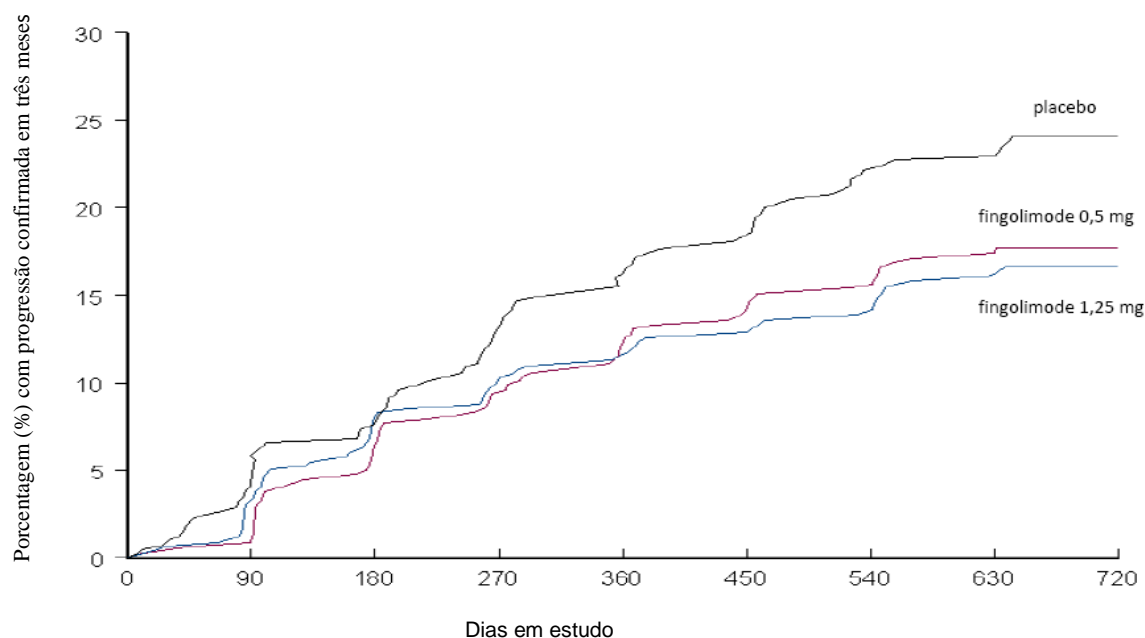


Figura 2 Gráfico cumulativo do tempo até a progressão da deficiência confirmada em 3 meses – Estudo FREEDOMS (população ITT)



Pacientes que completaram o estudo FREEDOMS (D2301) tinham a opção de entrar no estudo de extensão duplo-cego D2301E1⁽³⁾. 920 pacientes do estudo principal entraram na extensão e foram todos tratados com fingolimode (n = 331 continuaram com 0,5 mg, 289 continuaram com 1,25 mg, 155 trocaram de placebo para 0,5 mg e 145 trocaram do placebo para 1,25 mg). 811 desses pacientes (88,2%) tiveram pelo menos 18 meses de acompanhamento na fase de extensão. A duração máxima da exposição cumulativa a fingolimode 0,5 mg (principal + extensão) foi de 1782 dias. No mês 24 do estudo de extensão, os pacientes que receberam placebo no estudo principal tiveram reduções em taxa de recidiva anual de 55% após a mudança para fingolimode 0,5 mg (razão taxa de recidiva anual 0,45, 95% CI 0,32-0,62, p

<0,001). A taxa de recidiva anual para os pacientes que foram tratados com fingolimode 0,5 mg no estudo principal manteve-se baixa durante o estudo de extensão (taxa de recidiva anual de 0,10 no estudo de extensão).

Estudo D2309 (FREEDOMS II)

O estudo D2309 (FREEDOMS II)⁽⁴⁾ teve um desenho semelhante ao do estudo D2301 (FREEDOMS): o estudo foi de 2 anos, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, fase III, em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente da esclerose múltipla que não receberam qualquer betainterferona ou acetato de glatirâmer, pelo menos nos 3 meses anteriores e não receberam qualquer natalizumabe durante pelo menos os seis meses anteriores. Foram realizadas avaliações neurológicas durante a triagem, a cada 3 meses, e no momento da suspeita de recidiva. Avaliações de MRI foram realizadas na triagem, mês 6, mês 12 e mês 24. O objetivo primário foi a taxa de recidiva anual.

A idade média foi 40,5 anos, a duração média da doença foi de 8,9 anos e a média da pontuação da EDSS no início do estudo foi de 2,5. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com GilenyaTM 0,5 mg (n = 358) ou GilenyaTM 1,25 mg (n = 370) ou placebo (n = 355) por até 24 meses.

O tempo médio com a medicação de estudo foi de 719 dias com 0,5 mg e 719 dias com placebo. Os pacientes randomizados para o braço com dose de fingolimode de 1,25 mg foram trocados de forma cega para receber fingolimode 0,5 mg quando os resultados do estudo de 2301 ficaram disponíveis e confirmaram um melhor risco benefício da dose mais baixa. A dose foi alterada para 113 pacientes (30,5%) nesse braço da dose, o tempo médio de fingolimode 1,25 mg neste braço foi de 496,1 dias e 209,8 dias para fingolimode 0,5 mg.

A taxa de recidiva anual foi significativamente inferior nos pacientes tratados com GilenyaTM em relação aos pacientes que receberam placebo. O primeiro objetivo secundário chave foi a mudança no volume cerebral do valor basal. A perda de volume cerebral foi significativamente inferior no tratamento com GilenyaTM em comparação com o placebo. O outro objetivo secundário chave foi a confirmação da progressão da incapacidade no tempo de três meses, medida por pelo menos aumento de 1 ponto do valor basal na EDSS (aumento de 0,5 ponto para pacientes com EDSS valor basal de 5,5) sustentado por 3 meses. O risco de progressão de incapacidade para GilenyaTM e placebo não foram estatisticamente diferentes.

Não houve diferenças significativas entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg em qualquer um dos objetivos.

Os resultados deste estudo são apresentados na Tabela 2 e na Figura 3.

Tabela 2 Resultados clínicos e de MRI do Estudo FREEDOMS II

| | GilenyaTM 0,5 mg | GilenyaTM 1,25 mg | Placebo |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| Desfechos Clínicos | N=358 | N=370 | N=355 |
| Taxa de recidiva anual (desfecho primário) | 0,21 (p<0,001*) | 0,20 (p<0,001*) | 0,40 |
| Redução relativa (%) | 48 | 50 | |
| Percentual de pacientes que permaneceram livres de recidiva em 24 meses | 71,5 (p<0,001*) | 73,2 (p<0,001*) | 52,7 |
| Risco de progressão da incapacidade [†] | | | |
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmado em 3 meses) | 0,83 (0,61, 1,12) (p=0,227) | 0,72 (0,53, 0,99) (p=0,041*) | |
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmado em 6 meses) | 0,72 (0,48, 1,07) (p=0,113) | 0,72 (0,48, 1,08) (p=0,101) | |
| Desfechos de MRI | | | |
| Porcentagem de mudança no volume do cérebro | n=266 | n=247 | n=249 |
| Número mediano (médio) % alterada ao longo de 24 meses | -0,7 (-0,9) (p<0,001*) | -0,6 (-0,6) (p<0,001*) | -1,0 (-1,3) |
| Número de lesões realçadas por Gd | n=269 (mês 24) | n=251 (mês 24) | N=256 (mês 24) |
| Número mediano (médio) no | | | |
| Mês 6 | 0,0 (0,2) | 0,0 (0,2) | 0,0 (1,1) |
| Mês 12 | 0,0 (0,2) | 0,0 (0,2) | 0,0 (1,3) |
| Mês 24 | 0,0 (0,4) (p<0,001* em cada ponto) | 0,0 (0,2) (p<0,001* em cada ponto) | 0,0 (1,2) |
| Alteração percentual no volume total de lesão em T2 | n=262 | n=242 | n=247 |
| Número mediano (médio) % | -7,1 (13,7) | -10,1 (-7,7) | 0,8 (25,1) |

| | Gilenya™ 0,5 mg | Gilenya™ 1,25 mg | Placebo |
|--|--------------------------|---------------------------|----------------|
| alterada ao longo de 24 meses | (p<0,001*) | (p<0,001*) | |
| Alteração no volume de lesão hipo-intensa em T1 | n=225 | n=209 | n=209 |
| Número mediano (médio) % alterada ao longo de 24 meses | -9,9 (12,6) (p=0,372) | -10,9 (-4,7) (p=0,205) | -8,5 (26,4) |

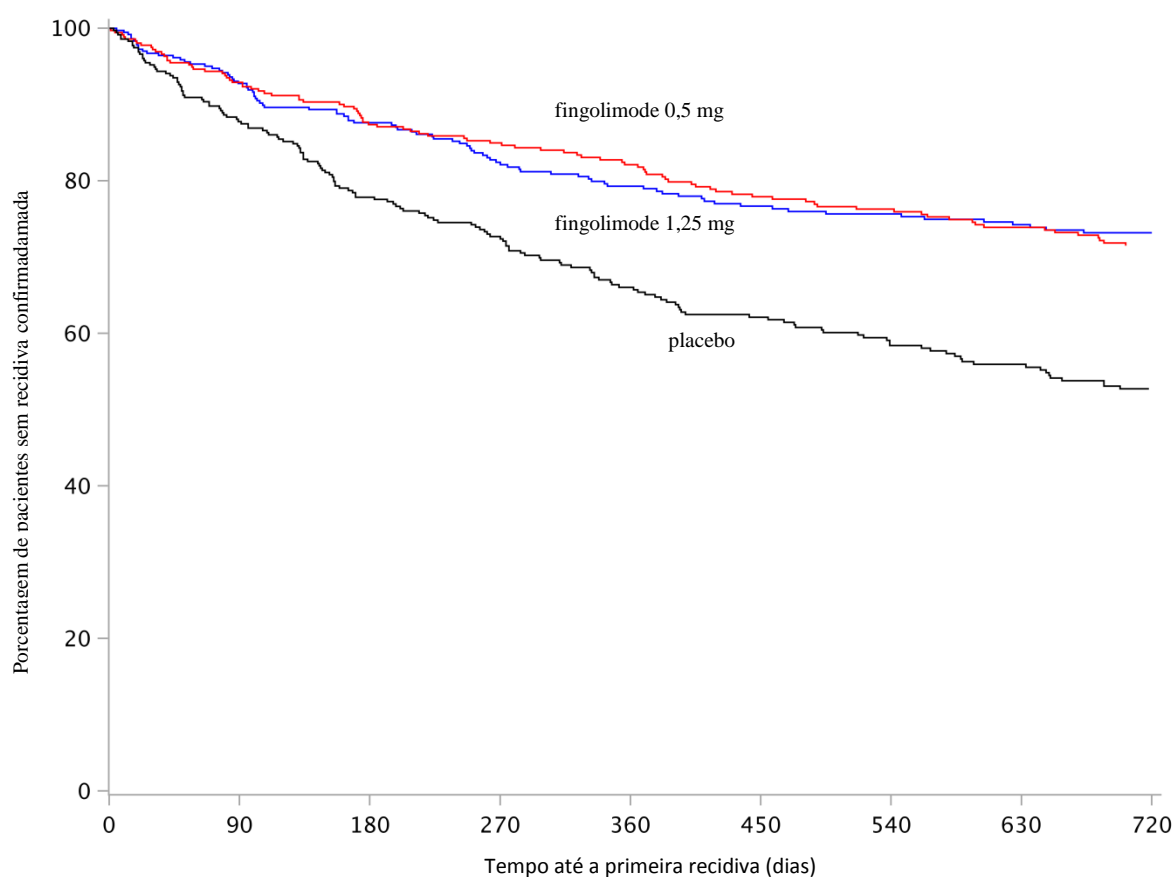
Todas as análises de desfechos clínicos foram intencionadas para tratar. As análises MRI usaram o conjunto de dados avaliável.

* Indica significância estatística *versus* placebo nível 0,05 bilateral.

Determinação de valores-p: ARR agregado por regressão binominal negativa ajustada por tratamento, país agrupado, número de recidivas nos últimos 2 anos e EDSS basal; percentual de pacientes mantendo regressão logística livre de recidiva ajustada por tratamento, país, número de recidiva nos últimos 2 anos, e EDSS basal; tempo até a progressão de deficiência confirmada em 3 meses / 6 meses pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado por tratamento, país agrupado, EDSS basal, e idade; lesões em T2 novas / recentemente ampliadas por regressão binominal negativa ajustada por tratamento e país agrupado; lesões realçadas por Gd pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país agrupado, e número basal das lesões realçadas por Gd; e alteração % na lesão e volume cerebral pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país agrupado, e valor basal correspondente.

† Análises adicionais revelaram que resultados na população total não foram significativos devido às progressões falso positivas no subgrupo de pacientes com EDSS basal = 0 (n = 62, 8,7% da população do estudo). Em pacientes com EDSS > 0 (n = 651, 91,3% da população do estudo), fingolimode 0,5 mg demonstrou uma redução clinicamente relevante e estatisticamente significativa em relação ao placebo (HR = 0,70, IC (0,50, 0,98), p = 0,040), de acordo com estudo FREEDOMS.

Figura 3 Gráfico Kaplan-Meier para o tempo até a primeira recidiva confirmada até o Mês 24 – Estudo FREEDOMS II (população ITT)



Estudo D2302 (TRANSFORMS)

O Estudo D2302 (TRANSFORMS) foi um estudo de Fase III de 1 ano, randomizado, duplo-cego, duplo-mascarado, ativo-controlado (betainterferona 1a, 30 mcg, intramuscular, uma vez por semana) em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente que não haviam recebido natalizumabe nos últimos 6 meses. A terapia anterior com betainterferona ou acetato de glatirâmer até o momento da randomização foi permitida.

Avaliações neurológicas foram realizadas na seleção, a cada 3 meses e no momento das suspeitas recidivas. Avaliações por MRI foram realizadas na seleção e no mês 12. O desfecho primário foi a taxa de recidiva anual.

A idade média era de 36 anos, a duração mediana da doença era de 5,9 anos e a pontuação mediana na EDSS basal foi de 2,0. Os pacientes foram randomizados para receber Gilenya™ 0,5 mg (n = 431) ou Gilenya™ 1,25 mg (n = 426) ou 30 microgramas de betainterferona 1a pela via intramuscular uma vez por semana (n = 435) por até 12 meses. O tempo médio do estudo recebendo o medicamento de 365 dias com Gilenya™ 0,5 mg, 354 dias com Gilenya™ 1,25 mg e 361 dias com betainterferona 1a.

A taxa de recidiva anual foi significativamente menor em pacientes tratados com Gilenya™ do que em pacientes que receberam betainterferona 1a IM. Não houve diferença significativa entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg de Gilenya™. Os principais desfechos secundários foram o número de lesões em T2 novas ou recentemente ampliadas e o tempo até o início da progressão da deficiência confirmada em 3 meses conforme medida por pelo menos um aumento de 1 ponto a partir do valor de basal na EDSS (aumento de 0,5 ponto para aqueles com valor basal de 5,5 na EDSS) mantido por 3 meses. O número de lesões em T2 novas ou recentemente ampliadas foi significativamente menor em pacientes tratados com Gilenya™ do que em pacientes que receberam betainterferona 1a IM. Não houve diferença significativa no tempo até a progressão de deficiência confirmada em 3 meses entre pacientes tratados com Gilenya™ e betainterferona 1a IM em 1 ano. Não houve diferença significativa entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg em quaisquer desfechos.

Os resultados para esse estudo são demonstrados na Tabela 3 e Figura 4.

Tabela 3 Resultados clínicos e de MRI do Estudo TRANSFORMS

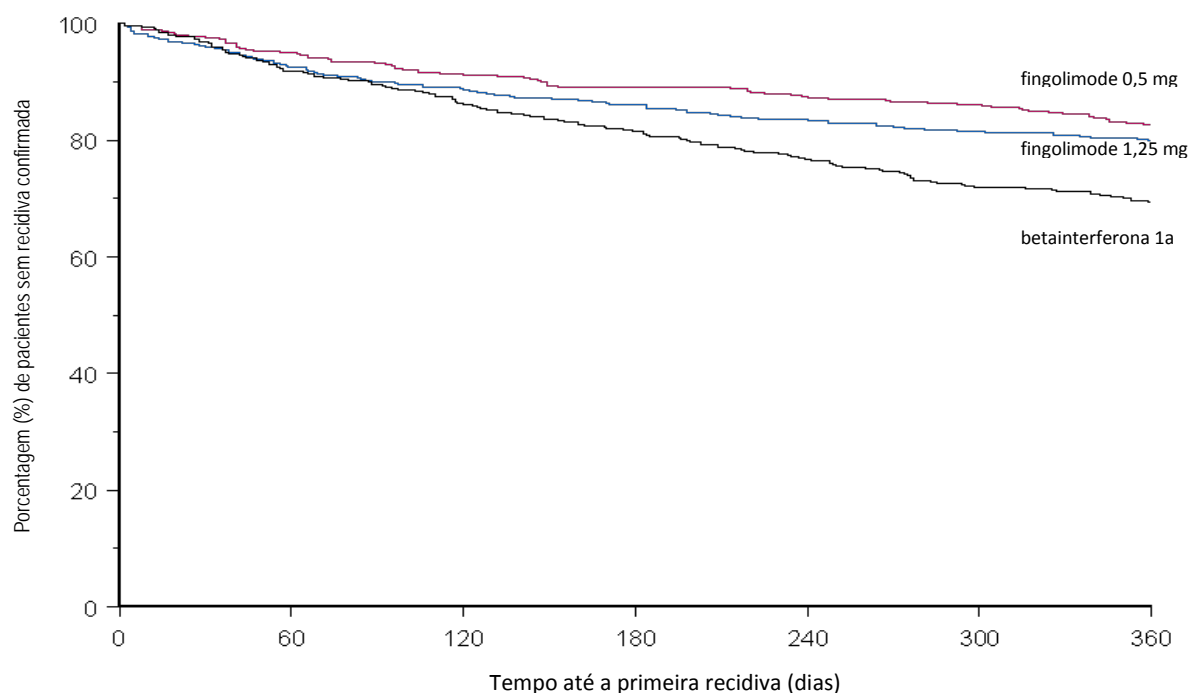
| | Gilenya™ 0,5 mg | Gilenya™ 1,25 mg | betainterferona 1a, IM, 30mcg, |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Desfechos Clínicos | n = 429 | n = 420 | n = 431 |
| Taxa de recidiva anual (desfecho primário) | 0,16 (p < 0,001*) | 0,20 (p < 0,001*) | 0,33 |
| Redução relativa (percentual) | 52 | 38 | |
| Percentual de pacientes permanecendo livres de recidiva em 12 meses | 82,5 (p < 0,001*) | 80,5 (p < 0,001*) | 70,1 |
| Risco de progressão de deficiência | | | |
| Razão de risco (IC de 95%) (confirmada em 3 meses) | 0,71 (0,42; 1,21) (p = 0,209) | 0,85 (0,51; 1,42) (p = 0,543) | |
| Desfechos de MRI | | | |
| Número de lesões em T2 novas ou recentemente ampliadas | n = 380 | n = 356 | n = 365 |
| Número mediano (médio) ao longo de 12 meses | 0,0 (1,7) (p = 0,004*) | 1,0 (1,5) (p < 0,001*) | 1,0 (2,6) |
| Número de lesões realçadas por Gd | n = 374 | n = 352 | n = 354 |
| Número mediano (médio) em 12 meses | 0,0 (0,2) (p < 0,001*) | 0,0 (0,1) (p < 0,001*) | 0,0 (0,5) |
| Alteração percentual no volume cerebral | n = 368 | n = 345 | n = 359 |
| Alteração % mediana (média) ao longo de 12 meses | -0,2 (-0,3) (p < 0,001*) | -0,2 (-0,3) (p < 0,001*) | -0,4 (-0,5) |

Todas as análises de desfechos clínicos foram intencionadas para tratar. As análises MRI usaram o conjunto de dados avaliável.

* Indica significância estatística *versus* betainterferona 1a IM no nível 0,05 bilateral.

Determinação de valores-p: ARR agregado por regressão binominal negativa ajustada por tratamento, país, número de recidivas nos últimos 2 anos e EDSS basal; porcentagem de pacientes mantendo regressão logística livre de recidiva ajustada por tratamento, país, número de recidiva nos últimos 2 anos, e EDSS basal; risco de progressão da deficiência pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado por tratamento, país, EDSS basal, e idade; lesões em T2 novas/recentemente ampliadas por regressão binominal negativa ajustada por tratamento, país, número de recidivas nos últimos 2 anos e EDSS basal; lesões realçadas por Gd pelo *rank* ANCOVA ajustado por tratamento, país, e número basal das lesões realçadas por Gd; e alteração % no volume cerebral pelo teste de soma de postos do *rank* Wilcoxon.

Figura 4 Gráfico Kaplan-Meier para o tempo até a primeira recidiva confirmada até o Mês 12 – Estudo TRANSFORMS (população ITT)



Os pacientes que completaram o estudo TRANSFORMS (D2302) tinham a opção de entrar na extensão de dose-cega. 1030 pacientes do estudo principal entraram na extensão (estudo D2302E1)⁽⁵⁾, e foram tratados com fingolimode (n = 357 continuaram em 0,5 mg, 330 continuaram em 1,25 mg, 167 trocaram de betainterferona-1a para 0,5 mg e 176 trocaram de betainterferona-1a para 1,25 mg). 882 desses pacientes (85,9%) tiveram pelo menos 12 meses de acompanhamento na fase de extensão. A duração máxima da exposição cumulativa a fingolimode 0,5 mg (estudo principal + extensão) foi de 1594 dias.

No mês 12 de extensão do estudo, os pacientes que receberam betainterferona-1a i.m. no estudo principal tiveram reduções relativas na taxa de recidiva anual de 30% após mudar para o fingolimode 0,5 mg (taxa de recidiva anual = 0,70, p = 0,06). A taxa de recidiva anual para os pacientes que foram tratados com fingolimode 0,5 mg no estudo principal foi baixa durante a combinação do estudo principal e da extensão (taxa de recidiva anual de 0,18 até ao mês 24).

Os resultados agrupados dos estudos D2301 (FREEDOMS) e D2302 (TRANSFORMS) demonstraram uma redução consistente da taxa na recidiva anual de GilenyaTM em comparação com o comparador em subgrupos definidos por sexo, idade, terapia anterior para esclerose múltipla, atividade da doença ou níveis de deficiência basal⁽⁶⁾.

Referências

- (1) Summary of Clinical Efficacy (dados em arquivo).
- (2) 2.5 Clinical Overview Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) – Updated efficacy data based on studies CFTY720D2309, CFTY720D2301E1 and CFTY720D2302E1. Novartis. 27-Aug-2013. (dados em arquivo)
- (3) [D2301E1 report (2012)] An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Novartis. 12-Jan-2012. (dados em arquivo)
- (4) [TRANSFORM II Study D2309 report (2012)] A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Novartis. 13-Jan-2012. (dados em arquivo)
- (5) [D2302E1 report (2012)] A 12-month double-blind, randomized, multicenter, activecontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus

interferon β -1a (Avonex[®]) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension. Novartis. 10-Jan-2012 (dados em arquivo)
(6) Clinical Overview section 4.5 (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L04AA27

Mecanismo de ação

O fingolimode é um modulador do receptor esfingosina-1-fosfato. O fingolimode é metabolizado pela esfingosina-quinase ao metabólito ativo fingolimode-fosfato. O fingolimode-fosfato se liga em concentrações nanomolares baixas aos receptores esfingosina-1-fosfato (S1P) 1, 3, e 4 localizados nos linfócitos, e cruza prontamente a barreira hematoencefálica para se ligar aos receptores S1P 1, 3, e 5 localizados nas células neurais no sistema nervoso central (SNC). Agindo como um antagonista funcional de S1PR nos linfócitos, o fingolimode-fosfato bloqueia a capacidade dos linfócitos de egressar dos linfonodos, causando uma redistribuição, ao invés da depleção dos linfócitos. Essa redistribuição reduz a infiltração de células linfocíticas, incluindo células pró-inflamatórias Th17, patogênicas no SNC, no qual elas seriam envolvidas em inflamação nervosa e dano de tecido nervoso. Estudos em animais e experimentos *in vitro* indicam que o fingolimode pode também exercer efeitos benéficos na esclerose múltipla através da interação com receptores S1P em células neurais.

O fingolimode penetra no SNC, tanto em seres humanos como em animais, e demonstrou reduzir a astrogliose, desmielinização e perda neuronal. Além disso, o tratamento com fingolimode aumenta os níveis do fator neurotrópico derivado do cérebro (BDNF) no córtex, hipocampo e corpo estriado do cérebro para apoiar a sobrevivência neuronal e melhorar funções motoras.

Propriedades farmacodinâmicas

Sistema imune

Efeitos sobre os números de células imunes no sangue. Dentro de 4-6 horas após a primeira dose de 0,5 mg de fingolimode, a contagem de linfócitos reduz para aproximadamente 75% do valor basal. Com a continuação da dosagem diária, a contagem de linfócitos continua a reduzir ao longo de um período de duas semanas, alcançando uma contagem nadir de aproximadamente 500 células/ μ L ou aproximadamente 30% do valor basal. Dezoito por cento dos pacientes alcançaram um nadir \leq 200 células/ μ L em pelo menos uma ocasião. Baixas contagens de linfócitos são mantidas com a dosagem crônica diária. A maioria dos linfócitos T e B regularmente circula através dos órgãos linfoides e essas são as células principalmente afetadas pelo fingolimode. Aproximadamente 15-20% dos linfócitos T possuem um fenótipo de memória efetora, células que são importantes para a vigilância periférica imune. Uma vez que esse subgrupo de linfócitos geralmente não circula para os órgãos linfoides, ele não é afetado pelo fingolimode. Aumentos na contagem de linfócitos periféricos são evidentes dentro de dias após a interrupção do tratamento com fingolimode e, geralmente, contagens normais são atingidas dentro de um a dois meses. A dosagem crônica de fingolimode leva a uma leve redução na contagem de neutrófilos para aproximadamente 80% do valor basal. Monócitos não são afetados pelo fingolimode.

Frequência e ritmo cardíaco

O fingolimode causa uma redução temporária na frequência cardíaca e na condução atrioventricular no início do tratamento (vide item Reações Adversas). O declínio máximo da frequência cardíaca é observado nas primeiras 4-5 horas pós-dose, com 70% do efeito cronotrópico negativo atingido no primeiro dia. A frequência cardíaca retorna progressivamente aos valores basais dentro de um mês do tratamento crônico.

Respostas autonômicas do coração, incluindo a variação diurna da frequência cardíaca e a resposta ao exercício, não são afetadas pelo tratamento com fingolimode.

Com o início do tratamento com fingolimode, ocorre um aumento nas contrações atriais prematuras, mas não há qualquer taxa aumentada de fibrilação / flutter atrial ou arritmias ventriculares ou ectopia. O tratamento com fingolimode não está associado com a redução no débito cardíaco.

A redução na frequência cardíaca induzida pelo fingolimode pode ser revertida pela atropina, isoprenalina ou salmeterol.

Potencial para prolongar o intervalo QT

Em um estudo minucioso sobre o intervalo QT das doses de 1,25 ou 2,5 mg de fingolimode em estado de equilíbrio, quando um efeito cronotrópico negativo de fingolimode ainda estava presente, o tratamento com fingolimode resultou em um prolongamento do QTcI, com o limite superior do IC de 90% \leq 13,0 msec. Não há relação da dose-resposta ou da exposição-resposta de fingolimode com prolongamento de QTcI. Não há sinais consistentes da incidência aumentada de valores discrepantes no QTcI, sejam eles absolutos ou alterados em relação ao valor basal, associados com o tratamento

com fingolimode. Nos estudos de esclerose múltipla, não houve qualquer prolongamento clinicamente relevante do intervalo QT.

Função pulmonar

O tratamento com fingolimode com dose única ou doses múltiplas de 0,5 e 1,25 mg por duas semanas não está associado com um aumento detectável na resistência das vias aéreas, medida pelo VEF₁ e fluxo expiratório forçado durante a expiração de 25 a 75% da capacidade vital forçada (CVF₂₅₋₇₅). No entanto, doses únicas de fingolimode \geq 5 mg (10 vezes a dose recomendada) estão associadas a um aumento dose-dependente da resistência das vias aéreas. O tratamento com fingolimode com doses múltiplas de 0,5, 1,25, ou 5 mg não está associado a oxigenação prejudicada ou dessaturação de oxigênio com exercícios ou aumento da responsividade das vias aéreas à metacolina. Pacientes submetidos ao tratamento com fingolimode têm resposta broncodilatadora normal aos β -agonistas inalados.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A absorção do fingolimode é lenta ($t_{\text{máx}}$ de 12-16 horas) e extensiva (\geq 85%, baseados na quantidade de radioatividade excretada na urina e na quantidade de metabólitos extrapolados nas fezes para o infinito). A biodisponibilidade oral absoluta aparente é alta (93%).

A ingestão de alimentos não altera a $C_{\text{máx}}$ ou a exposição (AUC) de fingolimode ou fingolimode-fosfato. Portanto, GilenyaTM pode ser tomado independentemente das refeições (vide item Posologia e Modo de Usar).

Concentrações sanguíneas em estado de equilíbrio são atingidas dentro de 1 a 2 meses da administração de uma vez ao dia e os níveis em estado de equilíbrio são aproximadamente 10 vezes maiores do que com a dose inicial.

Distribuição

O fingolimode se distribui altamente nos glóbulos vermelhos, com a fração de 86% nas células sanguíneas. O fingolimode-fosfato apresenta uma menor captação em células sanguíneas de $< 17\%$. O fingolimode e o fingolimode-fosfato são altamente ligados a proteínas ($> 99,7\%$). A ligação proteica de fingolimode e fingolimode-fosfato não é alterada por danos renais ou hepáticos.

O fingolimode é extensivamente distribuído aos tecidos do corpo com um volume de distribuição de cerca de 1200 ± 260 L. Um estudo realizado em quatro indivíduos saudáveis que receberam uma única dose intravenosa de fingolimode marcado com radio iodo demonstraram que o fingolimode penetra no cérebro. Num estudo com 13 pacientes do sexo masculino com esclerose múltipla que receberam GilenyaTM 0,5 mg / dia, no estado de equilíbrio, a quantidade de fingolimode (e fingolimode-fosfato) na ejaculação seminal era mais do que 10000 vezes menor do que a dose administrada (0,5 mg)

Metabolismo

A biotransformação de fingolimode em humanos ocorre por três vias principais; por fosforilação estereoseletiva reversível para o (S)-enantiômero farmacologicamente ativo de fingolimode-fosfato, por biotransformação oxidativa catalisada principalmente pela CYP4F2 e possivelmente outras isoenzimas CYP4F e subsequente degradação semelhante à do ácido graxo para metabólitos inativos, e pela formação de análogos de ceramida não-polares farmacologicamente inativos de fingolimode.

Após a administração oral única de [¹⁴C]-fingolimode, os principais componentes no sangue relacionados ao fingolimode, conforme julgados pela sua contribuição à AUC de até 816 horas pós-dose do total de componentes radiomarcados, são o próprio fingolimode (23,3%), fingolimode-fosfato (10,3%), e metabólitos inativos (metabólito do ácido carboxílico M3 (8,3%), metabólito da ceramida M29 (8,9%) e metabólito da ceramida M30 (7,3%)).

Eliminação

O *clearance* sanguíneo de fingolimode é de $6,3 \pm 2,3$ L/h, e a meia-vida ($t_{1/2}$) terminal aparente média é de 6-9 dias. Os níveis sanguíneos de fingolimode-fosfato reduzem em paralelo com fingolimode na fase terminal, produzindo meias-vidas semelhantes para ambos.

Após administração oral, cerca de 81% da dose é lentamente excretada na urina na forma de metabólitos inativos. O fingolimode e o fingolimode-fosfato não são excretados intactos na urina, mas são os principais componentes nas fezes, com quantidades representando menos que 2,5% da dose, cada. Após 34 dias, a recuperação da dose administrada é de 89%.

Linearidade

As concentrações de fingolimode e de fingolimode-fosfato aumentam de uma maneira aparentemente proporcional à dose após múltiplas doses de uma vez ao dia de 0,5 mg ou 1,25 mg de fingolimode.

Populações Especiais

Disfunção Renal

O comprometimento renal grave aumenta a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de fingolimode em 32% e 43%, respectivamente, e a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de fingolimode-fosfato em 25% e 14%, respectivamente. A meia-vida de eliminação aparente não é alterada para ambos os analitos. Nenhum ajuste de dose de GilenyaTM é necessário em pacientes com comprometimento renal.

Disfunção Hepática

A farmacocinética do fingolimode em dose única (1 ou 5 mg), quando avaliada em indivíduos com comprometimentos hepáticos leve, moderado e grave (*Child-Pugh* classe A, B e C), não demonstrou qualquer alteração na $C_{\text{máx}}$ de fingolimode, mas um aumento na AUC em 12%, 44% e 103%, respectivamente. A meia-vida de eliminação aparente não é alterada pelo comprometimento hepático leve, mas é prolongada em 49-50% pelo comprometimento hepático moderado e grave. Em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* classe C), o $C_{\text{máx}}$ do fingolimode-fosfato foi reduzido em 22% e a AUC aumentada em 38%. A farmacocinética do fingolimode-fosfato não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Embora o comprometimento hepático tenha provocado alterações na disposição de fingolimode e fingolimode-fosfato, a magnitude dessas alterações sugere que a dose de fingolimode não precisa ser ajustada em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (*Child-Pugh* classe A e B). O fingolimode deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (*Child-Pugh* classe C).

Pediatria

A segurança e eficácia de GilenyaTM em pacientes pediátricos abaixo de 18 anos não foram estudadas. GilenyaTM não é indicado para o uso em pacientes pediátricos.

Geriatria

O mecanismo de eliminação e os resultados da população farmacocinética sugerem que o ajuste de dose não seria necessário em pacientes idosos. Entretanto, a experiência clínica em pacientes com mais de 65 anos de idade é limitada.

Etnia

Os efeitos de origem étnica na farmacocinética de fingolimode e fingolimode-fosfato não são de relevância clínica.

Sexo

O sexo não exerce influência sobre a farmacocinética de fingolimode e fingolimode-fosfato.

Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de segurança pré-clínico de fingolimode foi avaliado em camundongos, ratos, cães e macacos. Os principais órgãos-alvo foram o sistema linfóide (linfopenia e atrofia linfóide), pulmões (aumento de peso, hipertrofia do músculo liso na junção bronquioalveolar), e coração (efeito cronotrópico negativo, aumento na pressão arterial, alterações perivasculares e degeneração do miocárdio) em diversas espécies; vasos sanguíneos (vasculopatia) apenas em ratos; e pituitária, pré-estômago, fígado, adrenais, trato gastrointestinal e sistema nervoso apenas em altas doses (frequentemente associados com sinais de toxicidade geral) em diversas espécies.

Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi observada em um bioensaio de 2 anos em ratos em doses orais de fingolimode até a dose máxima tolerada de 2,5 mg/kg, representando uma margem de aproximadamente 50 vezes com base na exposição sistêmica humana (AUC) na dose de 0,5 mg. Entretanto, em um estudo de 2 anos em camundongos, uma incidência elevada de linfoma maligno foi observada em doses de 0,25 mg/kg e superiores, representando uma margem de aproximadamente 6 vezes com base na exposição sistêmica humana (AUC) em uma dose diária de 0,5 mg. O fingolimode não foi mutagênico em um teste *Ames* e em uma linhagem celular de linfoma L5178Y de camundongo *in vitro*. Nenhum efeito clatogênico foi observado *in vitro* em células pulmonares V79 de hamster chinês. O fingolimode induziu aberrações cromossômicas numéricas (poliploide) em células V79 em concentrações de 3,7 mcg/mL e superiores. O fingolimode não foi clastogênico nos teste de micronúcleo *in vivo* em camundongos e ratos.

O fingolimode não teve qualquer efeito na contagem ou motilidade de esperma, nem na fertilidade em ratos machos e fêmeas até a dose mais alta testada (10 mg/kg), representando uma margem de aproximadamente 150 vezes com base na exposição sistêmica humana (AUC) em uma dose diária de 0,5 mg.

O fingolimode foi teratogênico no rato quando administrado a doses de 0,1 mg/kg ou superiores. As malformações fetais mais comuns incluíram tronco arterial persistente e defeito do septo ventricular. Um aumento na perda pós-implante foi observado em ratos a 1 mg/kg e doses superiores e uma redução nos fetos viáveis foi observada a 3 mg/kg. O fingolimode não foi teratogênico nos coelhos, nos quais uma mortalidade embriofetal elevada foi observada a doses de 1,5 mg/kg e superiores, e uma redução nos fetos viáveis, bem como retardamento no crescimento fetal foram observados a 5 mg/kg.

Em ratos, a sobrevivência das crias de geração F1 foi reduzida no início do período pós-parto a doses que não causaram toxicidade materna. Entretanto, os pesos corporais, desenvolvimento, comportamento e fertilidade de F1 não foram afetados pelo tratamento com fingolimode. Em um estudo de toxicidade em ratos jovens, nenhum órgão-alvo adicional de toxicidade foi observado em comparação com os ratos adultos. Estímulos repetidos com hemocianina do molusco lapa californiana (KLH) demonstraram uma resposta moderadamente reduzida durante o período de tratamento, mas reações imunes totalmente em funcionamento no final de um período de recuperação de 8 semanas. O fingolimode foi excretado no leite de animais tratados durante a lactação. O fingolimode e seus metabólitos cruzaram a barreira placentária em coelhas prenhas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não apresenta nenhuma contraindicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções

Um efeito farmacodinâmico fundamental de Gilenya™ é a redução dose-dependente da contagem de linfócitos periféricos para 20 – 30% dos valores basais. Isso se deve ao sequestro reversível de linfócitos em tecidos linfóides. (vide item Características Farmacológicas).

Os efeitos de Gilenya™ no sistema imune (vide item Características Farmacológicas) podem aumentar o risco de infecções (vide item Reações Adversas). Antes de iniciar o tratamento com Gilenya™, uma contagem recente de células brancas do sangue deve estar disponível (por exemplo, dentro de 6 meses ou após a descontinuação da terapia prévia).

O início do tratamento com Gilenya™ deve ser postergado em pacientes com infecção severa ativa até sua resolução. Estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes devem, ser empregadas em pacientes com sintomas de infecção durante a terapia. Considerando que a eliminação de fingolimode após a descontinuação pode levar até dois meses, a vigilância quanto à infecção deve ser continuada ao longo desse período (vide subitem Interrompendo a terapia).

Terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras (incluindo corticosteroides) devem ser administradas concomitantemente com cautela devido ao risco de efeitos adicionais no sistema imune. Decisões específicas quanto à dosagem e duração do tratamento com corticosteroides devem ser baseadas na avaliação clínica. A co-administração de um tratamento de curta duração com corticosteroides (até 5 dias, conforme protocolos de estudo) não aumentou a taxa global de infecção em pacientes tratados com fingolimode em estudos clínicos de fase III, em comparação com placebo. Com base nestes dados, os tratamentos curtos de corticosteroides (até 5 dias) podem ser utilizados em combinação com Gilenya™ (vide itens Reações Adversas e Interações Medicamentosas).

Foram reportados na experiência pós-comercialização casos isolados de meningite criptocócica. Os pacientes com sinais e sintomas evidentes de meningite criptocócica devem submeter-se a uma rápida avaliação do diagnóstico. Se diagnosticado, o tratamento apropriado deve ser iniciado. Pacientes recebendo Gilenya™ devem ser instruídos a relatar sintomas de infecções aos seus médicos. A suspensão do tratamento com Gilenya™ deve ser considerada caso um paciente desenvolva uma infecção séria e o risco-benefício deve ser levado em consideração antes de reiniciar a terapia. Os pacientes devem ser avaliados quanto a sua imunidade à varicela (catapora) antes do tratamento com Gilenya™.

Recomenda-se que pacientes sem a confirmação por profissional de saúde de histórico de catapora ou comprovação de um curso completo de vacinação com a vacina contra varicela realizem testes de anticorpos para o vírus varicela zoster (VZV), antes de iniciar o tratamento com Gilenya™. Um curso completo de vacinação para pacientes anticorpos negativos com a vacina contra varicela é recomendada antes de iniciar o tratamento com Gilenya™ (vide Reações Adversas). O início do tratamento com Gilenya™ deverá ser adiado por um mês após a vacinação, para permitir que a plena eficácia da mesma possa ocorrer.

Vacinação

A vacinação pode ser menos eficaz durante e até dois meses após interromper o tratamento com Gilenya™ (vide Interrompendo a terapia). O uso de vacinas com vírus vivos atenuados deve ser evitado.

Edema Macular

O edema macular (vide item Reações Adversas) com ou sem sintomas visuais foi relatado em 0,5% dos pacientes tratados com Gilenya™ 0,5 mg, ocorrendo predominantemente nos primeiros 3-4 meses de terapia. Uma avaliação oftálmica é, portanto, recomendada 3-4 meses após o início do tratamento. Caso pacientes relatem distúrbios visuais a qualquer momento durante a terapia com Gilenya™, uma avaliação de fundo do olho, incluindo a mácula, deve ser realizada.

Pacientes com histórico de uveíte e pacientes com diabetes *mellitus* estão em risco elevado de edema macular (vide item Reações Adversas). Gilenya™ não foi estudado em pacientes com esclerose múltipla concomitante com diabetes *mellitus*. Recomenda-se que pacientes com esclerose múltipla e diabetes *mellitus* ou com histórico de uveíte sejam

submetidos a uma avaliação oftálmica antes do início da terapia com GilenyaTM e tenham avaliações de acompanhamento enquanto recebem a terapia com GilenyaTM.

A continuação de GilenyaTM em pacientes com edema macular não foi avaliada. Na decisão sobre se a terapia com GilenyaTM deve ou não ser descontinuada, se faz necessário levar em consideração os possíveis riscos e benefícios para cada paciente.

Bradiarritmia

O início do tratamento com GilenyaTM resulta em uma redução temporária na frequência cardíaca. Após a primeira dose, a redução da frequência cardíaca começa dentro de uma hora e a redução máxima é atingida em até 6 horas. Com a continuação da dosagem, a frequência cardíaca retorna ao valor basal dentro de um mês de tratamento crônico (vide item Características Farmacológicas, Frequência e ritmo cardíaco). Em pacientes recebendo GilenyaTM 0,5 mg, a redução na frequência cardíaca medida pelo pulso, é em média 8 batimentos por minuto (bpm) aproximadamente. Frequências cardíacas abaixo de 40 bpm foram raramente observadas (vide item Reações Adversas). Pacientes que apresentaram bradicardia mostraram-se geralmente assintomáticos, mas alguns pacientes apresentaram sintomas leves a moderados, incluindo hipotensão, tontura, fadiga e/ou palpitações, que se resolveram dentro das primeiras 24 horas de tratamento.

O início do tratamento com GilenyaTM foi associado com atrasos na condução atrioventricular, geralmente bloqueios atrioventriculares de primeiro grau (intervalo PR prolongado no eletrocardiograma). Bloqueios atrioventriculares de segundo grau, geralmente Mobitz tipo I (*Wenckebach*), foram observados em menos de 0,2% de pacientes recebendo GilenyaTM 0,5 mg em estudos clínicos. As anormalidades de condução foram caracteristicamente transitórias, assintomáticas, geralmente não exigiram tratamento e se resolveram dentro das primeiras 24 horas de tratamento. Durante a utilização pós-comercialização de GilenyaTM, foram relatados casos isolados de bloqueio atrioventricular completo transitório e espontaneamente resolvido (vide item Reações Adversas).

Portanto, no início do tratamento com GilenyaTM, recomenda-se que todos os pacientes sejam observados, com aferição da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de 6 horas, para os sinais e sintomas de bradicardia. Todos os pacientes devem realizar um eletrocardiograma antes da primeira dose e após o término do período de 6 horas de monitorização. Caso sintomas pós-dose relacionados à bradiarritmia ocorram, ações apropriadas devem ser iniciadas conforme necessário e o paciente deve ser observado até que os sintomas tenham sido resolvidos. Se o paciente necessitar de intervenção farmacológica durante o período de observação da primeira dose, monitoramento durante a noite, em um centro médico, deve ser instituído e a estratégia de vigilância da primeira dose deve ser repetida após a segunda dose de GilenyaTM.

Observação adicional até a resolução dos achados também é requerida:

- Se o ritmo cardíaco em 6 horas após a dose for <45 bpm ou o for o menor valor pós-dose (sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo sobre o coração ainda não foi manifestado); ou
- Se o ECG de 6 horas após a primeira dose mostrar novo início de bloqueio atrioventricular de segundo grau ou maior;

Se o ECG mostrar um intervalo QT ≥ 500 msec na sexta hora após a primeira dose, os pacientes devem ser monitorados por toda a noite.

Devido ao risco de distúrbios graves no ritmo cardíaco, GilenyaTM não deve ser utilizado em pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sino-atrial. Uma vez que, bradicardia significativa pode ser fracamente tolerada em pacientes com doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão não controlada ou apneia do sono grave e não tratada, GilenyaTM não deve ser utilizado nesses pacientes. Se o tratamento for considerado, as recomendações de um cardiologista devem ser procuradas antes do início do tratamento, a fim de determinar a estratégia de monitoramento mais apropriada, que deve durar pelo menos toda a noite.

Uma vez que, o início do tratamento com GilenyaTM resulta em diminuição da frequência cardíaca e, portanto, um prolongamento do intervalo QT, GilenyaTM não deve ser utilizado em pacientes com prolongamento significativo do intervalo QT (QTc >470 msec (mulheres) ou >450 msec (homens)). GilenyaTM deve ser evitado em pacientes com fatores de risco relevantes para prolongamento QT, por exemplo, hipocalemia, hipomagnesemia ou prolongamento QT congênito. Se o tratamento for considerado, as recomendações de um cardiologista devem ser procuradas antes do início da terapia a fim de determinar a estratégia de monitoramento mais apropriada, que deve durar pelo menos toda a noite.

O uso de GilenyaTM em pacientes com histórico de síncope recorrentes ou bradicardia sintomática deve ser baseado na avaliação do risco-benefício global. Se o tratamento for considerado, deve-se procurar o aconselhamento de um cardiologista, a fim de determinar o monitoramento mais apropriado, que deve durar pelo menos toda a noite.

GilenyaTM não foi estudado em pacientes com arritmias que necessitam de tratamento com medicamentos de Classe Ia (por ex.: quinidina, procainamida) ou Classe III (por ex.: amiodarona, sotalol). Medicamentos antiarrítmicos de Classe

Ia e Classe III foram associados com casos de *Torsades de Pointes* em pacientes com bradicardia. Uma vez que o início do tratamento com GilenyaTM resulta em frequência cardíaca reduzida, GilenyaTM não deve ser administrado concomitantemente com esses medicamentos.

A experiência com GilenyaTM é limitada em pacientes recebendo terapia concomitante com betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio redutores da frequência cardíaca (como verapamil, diltiazem ou ivabradina), ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, digoxina). Uma vez que, o início do tratamento GilenyaTM também está associado a diminuição da frequência cardíaca (vide "Bradiarritmia"), o uso concomitante destas substâncias durante o início do tratamento com GilenyaTM pode ser associada com bradicardia grave e bloqueio cardíaco. Devido ao potencial efeito aditivo sobre a frequência cardíaca, o tratamento com GilenyaTM geralmente não deve ser iniciado em pacientes que são tratados concomitantemente com estas substâncias. Se o tratamento com GilenyaTM for considerado, deve-se procurar aconselhamento com um cardiologista a respeito da substituição por medicamentos que não reduzam a frequência cardíaca ou o monitoramento adequado durante o início do tratamento (deve durar pelo menos toda a noite) (vide Interações Medicamentosas).

Caso a terapia com GilenyaTM seja descontinuada por mais de 2 semanas, os efeitos sobre a frequência cardíaca e condução atrioventricular podem ocorrer novamente após a reintrodução do tratamento com GilenyaTM e as mesmas precauções da primeira dose devem ser aplicadas. Dentro das primeiras duas semanas de tratamento, se houver a interrupção de um dia ou mais, a repetição dos procedimentos de primeira dose é recomendada. Durante as semanas 3 e 4 de tratamento, se houver a interrupção do tratamento por mais de 7 dias, os procedimentos de primeira dose são recomendados.

Função hepática

Durante os ensaios clínicos, elevação de três vezes ou mais das transaminases hepáticas ocorreram em 8,5% dos pacientes tratados com 0,5 mg de GilenyaTM e o medicamento foi interrompido nos casos em que a elevação foi maior que 5 vezes. A recorrência das elevações das transaminases hepáticas ocorreu após o reinício do tratamento em alguns pacientes, suportando uma relação com a droga.

Antes do início do tratamento com GilenyaTM uma contagem recente (por exemplo, dentro de 6 meses) dos níveis das transaminases e bilirrubina devem estar disponíveis. Pacientes que desenvolverem sintomas sugestivos de disfunção hepática, tais como náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia inexplicados e/ou urina escura, durante o tratamento, devem ter as enzimas hepáticas checadas e GilenyaTM deve ser descontinuado caso uma lesão hepática significativa for confirmada (vide item Reações Adversas, Função hepática). Embora não existam dados para estabelecer que os pacientes com doença hepática preexistente tenham um risco aumentado para desenvolver elevação nos valores no teste de função hepática ao tomar GilenyaTM, deve-se ter cautela ao administrar GilenyaTM em pacientes com histórico de doença hepática significativa.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível

Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível foram relatados na dose de 0,5 mg em estudos clínicos e na pós-comercialização (vide Reações Adversas). Os sintomas relatados incluíram início repentino de cefaleia grave, náuseas, vômitos, alteração do estado mental, distúrbios visuais e convulsões. Os sintomas da síndrome de encefalopatia posterior reversível são geralmente reversíveis, mas podem evoluir para derrame isquêmico ou hemorragia cerebral. Atraso no diagnóstico e tratamento pode levar a sequelas neurológicas permanentes. Se houver suspeita de síndrome de encefalopatia posterior reversível GilenyaTM deve ser descontinuado.

Tratamento prévio com terapias imunossupressivas ou imunomoduladoras

Quando se muda de outra terapia modificadora da doença, a meia-vida e mecanismo de ação da outra terapia deve ser considerada afim de evitar um efeito imune aditivo enquanto que ao mesmo tempo minimizar o risco de reativação da doença. Antes de iniciar o tratamento com GilenyaTM, uma recente contagem de células brancas deve estar disponível (por exemplo, após a descontinuação da terapia prévia) para assegurar que qualquer efeito imune de tais terapias (por exemplo, citopenia) tenha se resolvido.

Beta-interferona, acetato de glatirâmer ou dimetil fumarato

GilenyaTM pode geralmente ser iniciado após a descontinuação de beta-interferona, acetado de glatirâmer ou dimetil fumarato.

Natalizumabe ou teriflunomida

Devido a longa meia-vida do natalizumabe ou teriflunomida, cautela em relação o potencial efeito imune aditivo é necessária quando os pacientes trocam destas terapias para GilenyaTM. Uma avaliação cuidadosa de caso para caso em relação ao momento do início do tratamento com GilenyaTM é recomendada.

A eliminação da natalizumabe geralmente leva até 2-3 meses após a sua descontinuação.

Teriflunomida também é eliminada lentamente do plasma. Sem o procedimento de aceleração da eliminação, a eliminação da teriflunomida do plasma pode levar alguns meses até 2 anos. O procedimento de aceleração da eliminação está descrito na bula da teriflunomida.

Alemtuzumabe

Devido as características e da duração da resposta do efeito imunossupressor do alemtuzumabe descrito na bula do produto, não é recomendado iniciar o tratamento com Gilenya™ após alemtuzumabe, a menos que os benefícios do tratamento com Gilenya™ superem claramente os riscos individuais ao paciente.

Interrompendo a terapia

Caso uma decisão for tomada para interromper o tratamento com Gilenya™, o médico precisa estar ciente de que o fingolimode permanece no sangue e possui efeitos farmacodinâmicos, tais como contagens de linfócitos reduzidas, por até dois meses após a última dose. As contagens de linfócitos geralmente retornam à faixa normal dentro de 1-2 meses após a interrupção da terapia (vide item Características Farmacológicas). O início de outras terapias durante esse intervalo resultará em uma exposição concomitante ao fingolimode. O uso de imunossupressores logo após a descontinuação de Gilenya™ pode levar a um efeito aditivo sobre o sistema imune e, portanto, deve-se ter cautela.

Gravidez e Lactação

Mulheres com potencial para engravidar

Antes do início do tratamento com Gilenya™, mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o possível risco grave ao feto e a necessidade de contracepção eficaz durante o tratamento com Gilenya™. Uma vez que leva aproximadamente 2 meses para eliminar o composto do corpo após a interrupção do tratamento (vide item Advertências e Precauções), o potencial risco ao feto pode persistir e deve-se usar da contracepção durante tal período.

Gravidez

O uso de Gilenya™ em mulheres que estão grávidas ou que podem engravidar deve apenas ser considerado caso o possível benefício justifique o possível risco ao feto (vide subitem Mulheres com potencial para engravidar). Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva incluindo perda do feto e defeitos nos órgãos, tronco arterial notavelmente persistente e defeito do septo ventricular (vide item Dados de segurança pré-clínicos). Além disso, o receptor afetado pelo fingolimode (receptor esfingosina-1-fosfato) é conhecido por estar envolvido na formação vascular durante a embriogênese. Atualmente, não se sabe se malformações cardiovasculares serão encontradas em humanos. Existem dados muito limitados sobre o uso de fingolimode em mulheres grávidas. Em estudos clínicos, 20 casos de gravidez foram relatados em pacientes expostas a fingolimode no momento do diagnóstico de gravidez, mas os dados são muito limitados para tirar conclusões sobre a segurança de Gilenya™ na gravidez.

Trabalho de parto e parto

Não existe qualquer dado sobre os efeitos de fingolimode no trabalho de parto e no parto.

Lactação

O fingolimode é excretado no leite de animais tratados durante a lactação. Por causa do potencial para reações adversas graves ao fingolimode em bebês lactentes, mulheres recebendo Gilenya™ não devem amamentar.

Fertilidade

Dados dos estudos pré-clínicos não sugerem que o fingolimode estaria associado a um risco elevado de fertilidade reduzida.

Toxicidade reprodutiva no sexo masculino

Os dados disponíveis não sugerem que Gilenya™ estaria associado a um risco elevado de toxicidade fetal mediada pelo sexo masculino.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras (incluindo corticosteroides) devem ser administradas concomitantemente com cautela devido ao risco de efeitos adicionais no sistema imune. Decisões específicas como a dose e duração do tratamento concomitante com corticosteroides devem ser baseadas na avaliação

clínica. A coadministração de um curto período de corticosteroides (até 5 dias conforme protocolos de estudo) não aumentou a taxa global de infecção em pacientes tratados com fingolimode em estudos de fase III, comparando com o placebo (vide Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Também deve-se ter cautela para introduzir Gilenya™, quando os pacientes estiverem previamente em uso de terapias que possuem efeitos imune de longa duração, tais como natalizumabe, teriflunomida ou mitoxantrona (vide item Advertências e Precauções).

Quando o fingolimode é usado com atenolol, há uma redução adicional de 15% na frequência cardíaca mediante a iniciação de fingolimode, um efeito não observado com diltiazem. O tratamento com Gilenya™ não deve ser iniciado em pacientes recebendo betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio redutores da frequência cardíaca (como verapamil, diltiazem ou ivabradina), ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, digoxina) devido aos potenciais efeitos aditivos na frequência cardíaca. Se o tratamento com Gilenya™ for considerado, deve-se procurar aconselhamento com um cardiologista a respeito da substituição por medicamentos que não reduzam a frequência cardíaca ou o monitoramento adequado durante o início do tratamento (deve durar pelo menos toda a noite) (vide “Advertências e Precauções”).

Durante e até dois meses após o tratamento com Gilenya™, a vacinação poderá ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas atenuadas pode apresentar risco de infecção e deve, portanto, ser evitado (vide Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Interações farmacocinéticas

O fingolimode é eliminado principalmente via citocromo P450 4F2 (CYP4F2) e possivelmente por outras isoenzimas CYP4F. Estudos em hepatócitos *in vitro* indicam que o CYP3A4 pode contribuir para a metabolização do fingolimode nos casos de forte indução do CYP3A4.

- Potencial de fingolimode e fingolimode-fosfato para inibir o metabolismo de medicações concomitantes:

Estudos de inibição *in vitro* utilizando microsossomos agrupados do fígado humano e substratos metabólicos específicos de sonda demonstraram que fingolimode e fingolimode-fosfato possuem pouca ou nenhuma capacidade de inibir a atividade das enzimas CYP(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, ou CYP4A9/11 (apenas fingolimode)). Portanto, é improvável que o fingolimode e o fingolimode-fosfato reduzam o *clearance* dos medicamentos que são eliminados principalmente através do metabolismo pelas principais isoenzimas CPY.

- Potencial de fingolimode e fingolimode-fosfato de induzir seu próprio metabolismo e/ou o metabolismo de medicações concomitantes

O fingolimode foi examinado quanto a seu potencial de induzir a atividade de CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2, e ABCB1 (P-gp) mRNA e CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP4F2 humanos em hepatócitos humanos primários. O fingolimode não induziu o mRNA ou a atividade das diferentes enzimas CYP e ABCB1 a respeito do veículo controle. Portanto, nenhuma indução clinicamente relevante das enzimas CYP ou ABCB1 (P-gp) testadas pelo fingolimode é esperada em concentrações terapêuticas. Experimentos *in vitro* não forneceram indicações de indução do CYP pelo fingolimode-fosfato.

- Potencial de fingolimode e fingolimode-fosfato de inibir o transporte ativo de medicações concomitantes

Com base em dados *in vitro* não se espera que o fingolimode ou que o fingolimode-fosfato, inibam a captação de medicações concomitantes e/ou biológicos transportados pelo o polipeptídio transportador de ânion orgânico 1B1 e 1B3 (OATP1B1, OATP1B3) ou o polipeptídio cotransportador de taurocolato de sódio (NTCP). De maneira semelhante, não se espera que eles inibam o efluxo de medicações concomitantes e/ou biológicos transportados pela proteína resistente ao câncer de mama (BCRP), pela bomba de excreção do sal biliar (BSEP), pela proteína 2 associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2) em concentrações terapêuticas.

Contraceptivos orais

A co-administração de fingolimode de 0,5 mg diariamente com contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel) não provocou qualquer mudança na exposição à contraceptivos orais. A exposição a fingolimode e fosfato de fingolimode foram consistentes com os estudos anteriores. Nenhum estudo de interação foi realizado com contraceptivos orais contendo outras progesteronas, entretanto, um efeito de fingolimode sobre a sua exposição não é esperado.

Ciclosporina

A farmacocinética do fingolimode de dose única não foi alterada durante a administração concomitante com ciclosporina em estado de equilíbrio, nem a farmacocinética de ciclosporina em estado de equilíbrio foi alterada pela

administração de fingolimode de dose única, ou doses múltiplas (28 dias). Esses dados indicam que é improvável que fingolimode reduza ou aumente o *clearance* de medicamentos eliminados principalmente pela CYP3A4. A inibição potente dos transportadores PgP, MRP2, e OATP1B1 não influencia a disposição de fingolimode.

Cetoconazol

A administração concomitante de cetoconazol 200 mg duas vezes ao dia em estado de equilíbrio e uma dose única de 5 mg de fingolimode levou a um aumento modesto na AUC de fingolimode e fingolimode-fosfato (aumento de 1,7 vez), pela inibição do CYP4F2.

Isoproterenol, atropina, atenolol, e diltiazem

A exposição à dose única de fingolimode e fingolimode-fosfato não foi alterada pela administração concomitante com isoproterenol ou atropina. Da mesma forma, a farmacocinética de dose única de fingolimode e fingolimode-fosfato e a farmacocinética no estado de equilíbrio tanto do atenolol quanto do diltiazem não foram alteradas durante a administração concomitante dos últimos dois medicamentos com fingolimode.

Carbamazepina

A coadministração de carbamazepina 600 mg duas vezes ao dia no estado de equilíbrio e uma dose única de fingolimode 2 mg tiveram um fraco efeito na AUC do fingolimode e fingolimode-fosfato, diminuindo ambas em aproximadamente 40%. A relevância clínica dessa observação é desconhecida.

Análise farmacocinética da população para interações medicamentosas potenciais

Uma avaliação farmacocinética da população, realizada em pacientes com esclerose múltipla, não forneceu evidência para um efeito significativo da fluoxetina e da paroxetina (fortes inibidores do CYP2D6) sobre as concentrações de fingolimode ou fingolimode-fosfato. Adicionalmente, as seguintes substâncias comumente prescritas não tiveram nenhum efeito clinicamente relevante ($\leq 20\%$) sobre as concentrações de fingolimode ou fingolimode-fosfato: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinil, amitriptilina, pregabalina, corticosteroides e anticoncepcionais orais.

Testes laboratoriais

Uma vez que o fingolimode reduz as contagens de linfócitos no sangue através da redistribuição em órgãos linfoides secundários, as contagens de linfócitos no sangue periférico não podem ser utilizadas para avaliar o status do subgrupo de linfócitos de um paciente tratado com Gilenya™.

Testes laboratoriais que necessitam do uso de células mononucleares circulantes precisam de volumes maiores de sangue devido à redução no número de linfócitos circulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Gilenya™ deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da umidade. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa amarela clara opaca, contendo pó branco a quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

População-alvo geral

A dose recomendada de Gilenya™ é de uma cápsula de 0,5 mg tomada por via oral uma vez ao dia, que pode ser tomada juntamente com alimentos ou não. Caso uma dose seja esquecida, o tratamento deve ser continuado com a próxima dose conforme planejado.

No início do tratamento com Gilenya™, após a primeira dose, recomenda-se que todos os pacientes sejam observados, com aferição da pressão arterial e da pulsação a cada hora, por um período de 6 horas para os sinais e sintomas da bradicardia. Todos os pacientes devem realizar um eletrocardiograma antes da dose e após o término do período de 6 horas de monitorização. (vide item Advertências e Precauções, Bradicardia).

Para recomendação relacionada com a troca de pacientes de outras terapias modificadoras da doença para GilenyaTM (vide item Advertências e Precauções, Tratamento prévio com terapias imunossupressivas ou imunomoduladoras).

Dosagem em populações especiais

Comprometimento renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose de GilenyaTM em pacientes com comprometimento renal (vide item Características Farmacológicas).

Comprometimento hepático

Não é necessário qualquer ajuste de dose de GilenyaTM em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. GilenyaTM deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (*Child-Pugh* classe C) (vide item Características Farmacológicas).

Pacientes pediátricos

GilenyaTM não é indicado para o uso em pacientes pediátricos (vide item Características Farmacológicas).

Pacientes geriátricos

GilenyaTM deve ser usado com cautela em pacientes com 65 anos de idade ou mais (vide item Características Farmacológicas).

Etnia

Não é necessário qualquer ajuste de dose de GilenyaTM com base em origem étnica (vide item Características Farmacológicas).

Sexo

Não é necessário qualquer ajuste de dose de GilenyaTM com base no sexo (vide item Características Farmacológicas).

Pacientes diabéticos

GilenyaTM deve ser usado com cautela em pacientes com diabetes *mellitus* devido a um possível risco elevado de edema macular (vide item Advertências e Precauções).

A dose máxima recomendada de GilenyaTM é de uma cápsula de 0,5 mg ao dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A população de segurança de GilenyaTM é derivada de dois estudos clínicos de fase III placebo-controlados e um estudo de fase III ativo-controlado em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Isso inclui um total de 2431 pacientes recebendo GilenyaTM (dose de 0,5 ou 1,25 mg). O estudo D2301 (FREEDOMS) foi um estudo clínico de 2 anos placebo-controlado em 854 pacientes com esclerose múltipla tratados com fingolimode (placebo: 418). O estudo D2309 (FREEDOMS II) foi um estudo clínico de dois anos, placebo-controlado em 728 pacientes com esclerose múltipla tratados com fingolimode (placebo 355). Nos dados combinados desses dois estudos as reações adversas (RAs) mais sérias para a dose terapêutica recomendada de 0,5 mg foram infecções, edema macular e bloqueios atrioventriculares transitórios no início do tratamento. As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) na dose de 0,5 mg foram cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas. O evento adverso mais frequente relatado para GilenyaTM 0,5 mg em uma incidência maior que 1% levando à interrupção do tratamento incluiu elevações na ALT sérica (2,2%).

As reações adversas para o fingolimode no Estudo D2302 (TRANSFORMS), um estudo controlado de 1 ano usando betainterferona 1a como comparador em 849 pacientes com esclerose múltipla tratados com fingolimode, foram geralmente semelhantes ao estudo placebo-controlado, levando em consideração as diferenças na duração do estudo.

Resumo tabulado das reações adversas

A Tabela 4 apresenta a frequência das reações adversas reportadas na análise combinada dos estudos controlados FREEDOMS e FREEDOMS II.

As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema orgânico MedDRA. As frequências foram definidas como segue: Muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

Tabela 4 **Resumo tabulado das reações adversas**

| Classe primária de sistema orgânico | Placebo N = 773 | fingolimode 0,5mg N = 783 | fingolimode 1,25mg N = 429 | Variação de frequência para a dose de 0,5 mg |
|--|----------------------------|---|--|---|
| Termo de preferência | % | % | % | |
| Infecções | | | | |
| Infecções virais por <i>influenza</i> | 65 (8,4) | 89 (11,4) | 40 (9,3) | muito comum |
| Sinusite | 64 (8,3) | 85 (10,9) | 39 (9,1) | muito comum |
| Bronquite | 35 (4,5) | 64 (8,2) | 27 (6,3) | comum |
| Gastroenterite | 13 (3,1) | 19 (4,5) | 18 (4,2) | comum |
| Herpes zoster | 7 (0,9) | 16 (2,0) | 25 (5,8) | comum |
| <i>Tinea versicolor</i> | 3 (0,4) | 14 (1,8) | 6 (1,4) | comum |
| Pneumonia* | 1 (0,1) | 7 (0,9) | 7 (1,6) | incomum |
| Distúrbios Cardíacos | | | | |
| Bradycardia | 7 (0,9) | 20 (2,6) | 10 (2,3) | comum |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | |
| Cefaleia | 175 (22,6) | 192 (24,5) | 114 (26,6) | muito comum |
| Tontura | 65 (8,4) | 69 (8,8) | 30 (7,0) | comum |
| Parestesia | 18 (4,3) | 23 (5,4) | 17 (4,0) | comum |
| Enxaqueca | 28 (3,6) | 45 (5,7) | 15 (3,5) | comum |
| Síndrome de encefalopatia posterior reversível | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | rara |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | |
| Diarreia | 74 (9,6) | 99 (12,6) | 40 (9,3) | muito comum |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração | | | | |
| Astenia | 6 (0,8) | 15 (1,9) | 9 (2,1) | comum |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo | | | | |
| Dor nas costas | 69 (8,9) | 78 (10,0) | 45 (10,5) | muito comum |
| Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo | | | | |
| Eczema | 15 (1,9) | 21 (2,7) | 15 (3,5) | comum |
| Alopecia | 10 (2,4) | 15 (3,5) | 9 (2,1) | comum |
| Prurido | 17 (2,2) | 21 (2,7) | 4 (0,9) | comum |
| Investigações | | | | |
| Elevação nas enzimas hepáticas (aumento da ALT, GGT, AST) | 32 (4,1) | 119 (15,2) | 22 (5,1) | muito comum |
| Redução de peso | 14 (3,3) | 20 (4,7) | 15 (3,5) | comum |
| Elevação nos triglicérides sanguíneos | 7 (0,9) | 16 (2,0) | 8 (1,9) | comum |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos | | | | |
| Tosse | 87 (11,3) | 96 (12,3) | 37 (8,6) | muito comum |
| Dispneia | 54 (7,0) | 71 (9,1) | 28 (6,5) | comum |
| Transtornos psiquiátricos | | | | |
| Depressão | 28 (6,7) | 33 (7,8) | 26 (6,1) | comum |
| Distúrbios oculares | | | | |
| Dor nos olhos | 6 (1,4) | 11 (2,6) | 8 (1,9) | comum |
| Visão turva | 19 (2,5) | 33 (4,2) | 8 (1,9) | comum |
| Edema macular | 3(0,4) | 4 (0,5) | 7 (1,6) | incomum* |
| Distúrbios vasculares | | | | |
| Hipertensão | 28 (3,6) | 63 (8,0) | 28 (6,5) | comum |
| Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático | | | | |
| Linfopenia | 2 (0,3) | 53 (6,8) | 23 (5,4) | comum |
| Leucopenia | 1 (0,1) | 17 (2,2) | 27 (6,3) | comum |

*Não relatado nos estudos FREEDOMS, FREEDOMS II e TRANSFORMS. A categoria de frequência está baseada na exposição estimada de aproximadamente 10000 pacientes ao fingolimode em todos os estudos clínicos.

Infecções

Em estudos clínicos de esclerose múltipla, a taxa geral de infecções (65,1%) na dose de 0,5 mg foi semelhante à do placebo. Entretanto bronquite, herpes zoster e pneumonia, foram mais comuns em pacientes tratados com Gilenya™. Infecções sérias ocorreram na taxa de 1,6% no grupo de fingolimode versus 1,4% no placebo.

Houve casos fatais muito raros de infecções de VVZ no contexto do uso concomitante prolongado de corticosteroides (mais de 5 dias) para o tratamento de recidivas da esclerose múltipla, no entanto, não foi estabelecida uma relação causal entre o tratamento concomitante e desfecho fatal. A co-administração de um tratamento de curta duração com corticosteroides (até 5 dias, conforme protocolos de estudo) não aumentou a taxa global de infecção em pacientes tratados com fingolimode nos estudos clínicos de fase III, em comparação com placebo (vide Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Houve casos muito raros de outras infecções pelo vírus de herpes fatais. Entretanto, uma relação causal com não foi estabelecida.

Foram reportados na experiência pós-comercialização casos isolados de meningite criptocócica (vide item Advertências e Precauções).

Edema Macular

Em estudos clínicos, o edema macular ocorreu em 0,4% dos pacientes tratados com a dose recomendada de Gilenya™ 0,5 mg e em 1,1% dos pacientes tratados com a dose maior de 1,25 mg.

A maioria dos casos em estudos clínicos de esclerose múltipla ocorreu dentro dos primeiros 3-4 meses de terapia. Alguns pacientes apresentaram visão turva ou acuidade visual reduzida, mas outros estavam assintomáticos e foram diagnosticados em exame oftalmológico de rotina. O edema macular geralmente melhorou ou resolveu espontaneamente após a descontinuação do medicamento. O risco de recorrência após a reintrodução não foi avaliado. A incidência de edema macular é aumentada em pacientes com esclerose múltipla com um histórico de uveíte (aproximadamente 20% com um histórico de uveíte *versus* 0,6% sem um histórico de uveíte).

Gilenya™ não foi testado em pacientes com esclerose múltipla com diabetes *mellitus*. Em estudos clínicos de transplante renal em que pacientes com diabetes *mellitus* foram incluídos, a terapia com 2,5 mg e 5 mg de Gilenya™ resultou em um aumento de 2 vezes na incidência de edema macular. Espera-se, portanto, que pacientes com esclerose múltipla com diabetes *mellitus* estejam em um risco maior de edema macular (vide item Advertências e Precauções).

Bradiarritmia

O início do tratamento com Gilenya™ resulta em uma redução transitória na frequência cardíaca e pode também ser associado a atrasos na condução atrioventricular (vide item Advertências e Precauções).

Em estudos clínicos com esclerose múltipla, a redução máxima média na frequência cardíaca após a ingestão da primeira dose foi observada 4-5 horas pós-dose, com um declínio na frequência cardíaca média, medida pelo pulso, de 8 batimentos por minuto para Gilenya™ 0,5 mg. Frequências cardíacas abaixo de 40 batimentos por minuto foram raramente observadas em pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg. A frequência cardíaca retornou ao valor basal dentro de 1 mês da dosagem crônica.

No programa clínico de esclerose múltipla, um bloqueio atrioventricular de primeiro grau (intervalo PR prolongado no eletrocardiograma) foi detectado após a iniciação do medicamento em 4,7% dos pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg, em 2,8% dos pacientes recebendo betainterferona 1a intramuscular e em 1,5% dos pacientes recebendo placebo.

Bloqueio atrioventricular de segundo grau foi detectado em menos de 0,2% dos pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg. No cenário de pós-comercialização, foram observados relatos isolados de bloqueio atrioventricular completo transitório e espontaneamente resolvido, durante o período de 6 horas de observação após a primeira dose de Gilenya™. Os pacientes se recuperaram espontaneamente.

As anormalidades de condução observadas nos estudos clínicos e na pós-comercialização foram caracteristicamente transitórias, assintomáticas e se resolveram dentro de 24 horas de tratamento. Embora a maioria dos pacientes não tenham necessitado de intervenção médica, nos estudos clínicos, um paciente na dose de 0,5 mg recebeu isoprenalina para um bloqueio atrioventricular assintomático de segundo grau Mobitz I.

No cenário de pós-comercialização, eventos isolados de início tardio, incluindo assistolia transitória e morte inexplicável, ocorreram dentro de 24 horas após a primeira dose. Estes casos foram afetados por medicações concomitantes e / ou doença pré-existente. A relação de tais eventos com Gilenya™ é incerta.

Pressão arterial

Em estudos clínicos de esclerose múltipla, Gilenya™ 0,5 mg foi associado a um leve aumento de aproximadamente 1 mmHg em média na pressão arterial média, manifestando-se após aproximadamente 2 meses do início do tratamento. Esse aumento persistiu com a continuação do tratamento. Hipertensão foi relatada em 6,5% dos pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg e em 3,3% dos pacientes recebendo placebo.

Função hepática

O aumento das enzimas hepáticas (principalmente elevação de ALT) tem sido relatado em pacientes com esclerose múltipla tratados com Gilenya™. Em estudos clínicos, 8,0% e 1,8% dos pacientes tratados com Gilenya™ 0,5 mg apresentaram uma elevação assintomática nos níveis séricos de ALT de ≥ 3 x LSN e ≥ 5 x LSN, respectivamente, comparados com os valores correspondentes no grupo placebo de 1,9% e 0,9%, respectivamente. A maioria das elevações ocorreu dentro de 6-9 meses. Os níveis séricos de ALT voltaram ao normal dentro de aproximadamente 2 meses após a descontinuação de Gilenya™. Os poucos pacientes que apresentaram elevações da ALT de ≥ 5 x LSN e que continuaram recebendo terapia com Gilenya™, os níveis de ALT voltaram ao normal dentro de aproximadamente 5 meses (vide Advertências e Precauções).

Sistema respiratórios

Reduções menores dose-dependentes no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) e na capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (DPMC) foram observadas no tratamento com fingolimode a partir de 1 mês e mantendo-se estável em seguida. No mês 24, a redução dos valores basais em porcentagem do VEF₁ previsto foi de 2,7% para 0,5 mg de fingolimode e 1,2% para o placebo, uma diferença que se resolveu após a descontinuação do tratamento. Para DPMC as reduções em 24 meses foram de 3,3% para 0,5 mg de fingolimode e 2,7% para o placebo.

Eventos vasculares

Casos raros de doença oclusiva arterial periférica ocorreram em estudos clínicos fase III, com pacientes tratados com Gilenya™ em doses maiores (1,25 ou 5,0 mg). Foram reportados em estudos clínicos e em pós-vendas, casos raros de derrames isquêmicos e hemorrágicos com doses de 0,5 mg, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida.

Linfomas

Houve casos de linfoma em estudos clínicos e na pós-comercialização. Os casos relatados tiveram natureza heterogênea, incluindo linfomas de células B e células T. A relação com Gilenya™ permanece incerta.

ATENÇÃO: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses únicas de até 80 vezes a dose recomendada (0,5 mg) foram bem toleradas em voluntários saudáveis. Na dose de 40 mg, 5 de 6 indivíduos relataram opressão ou desconforto torácico leve que foi clinicamente consistente com reatividade de pequenas vias respiratórias.

O fingolimode pode induzir bradicardia. O declínio da frequência cardíaca geralmente se inicia em uma hora após a primeira dose e é máximo dentro de 6 horas. Houve relatos de condução atrioventricular lenta, com relatos isolados de bloqueio atrioventricular completo, transitório e espontaneamente resolvidos (vide “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Se a superdose constituir a primeira exposição de Gilenya™, é importante observar os sinais e sintomas de bradicardia, que podem incluir monitoramento durante a noite. Aferições regulares da pressão arterial e pulsação são necessárias e devem ser realizados eletrocardiogramas (vide “Posologia” e “Advertências e Precauções”).

Nem diálise, nem transfusão de plasma resultariam em remoção significativa de fingolimode do corpo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0068.1076

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo – SP.

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**



CDS 12.02.15
2014-PSB/GLC-0735-s
VPS8

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | N° do expediente | Assunto | Data do expediente | N° do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 04/10/2013 | 0838085/13-6 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/10/2013 | 0838085/13-6 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/10/2013 | - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Alterações editoriais em outros itens da bula. | VP5 | - 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |
| | | | | | | | - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertência e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas - Alterações editoriais em outros itens da bula | VPS5 | - 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |
| 22/04/2014 | 0300536/14-4 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/04/2014 | 0300536/14-4 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/04/2014 | - Dizeres Legais | VP6 | - 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |
| | | | | | | | - Dizeres Legais | VPS6 | - 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |
| 16/06/2014 | 0473830/14-6 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 16/06/2014 | 0473830/14-6 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 16/06/2014 | - O que devo saber antes de usar este medicamento? | VP7 | - 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |
| | | | | | | | - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de Usar | VPS7 | - 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |
| 16/07/2014 | 0568182/14-1 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 16/07/2014 | 0568182/14-1 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de | 16/07/2014 | - Composição | VP7/VPS7 | - 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|---|------|---|
| | | | | | Texto de Bula – RDC 60/12 | | | | |
| 07/10/2014 | 0891836/14-8 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/10/2014 | 0891836/14-8 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/10/2014 | - Para quê este medicamento é indicado? | VP7 | - 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |
| 11/03/2015 | 0217455/15-3 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/03/2015 | 0217455/15-3 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/03/2015 | - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP8 | 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |
| | | | | | | | - Advertência e precauções -- Reações adversas | VPS8 | |
| 13/03/2015 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | - Atualização do código interno da empresa, presente no final do texto de bula. | VP8 | 0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28 |
| | | | | | | | NA | VPS8 | |