

**GILENYA<sup>®</sup>**  
**(cloridrato de fingolimode)**

Novartis Biociências SA  
Cápsula Gelatinosa Dura  
0,5 mg

Bula Profissional

**GILENYA®**

cloridrato de fingolimode

**APRESENTAÇÕES**

Gilenya® 0,5 mg - embalagem contendo 28 cápsulas.

**VIA ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS****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, goma laca, álcool etílico, álcool isopropílico, álcool butílico, propilenoglicol, água purificada, hidróxido de amônio, hidróxido de potássio, óxido de ferro preto e dimeticona.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Gilenya® é indicado como uma terapia modificadora da doença para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos de idade 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®<sup>(1)</sup> foi demonstrada em dois estudos que avaliaram doses diárias de 0,5 mg e 1,25 mg de Gilenya® em pacientes adultos 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®<sup>(2)</sup>.

A eficácia e segurança de doses diárias únicas de Gilenya® 0,25 mg ou 0,5 mg (dose selecionada com base no peso corporal e nas medições de exposição) foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idades entre 10 e 18 anos com esclerose múltipla remitente recorrente <sup>(7)</sup>.

**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**

	<b>Gilenya® 0,5 mg</b>	<b>Gilenya® 1,25 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Desfechos Clínicos</b>	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	

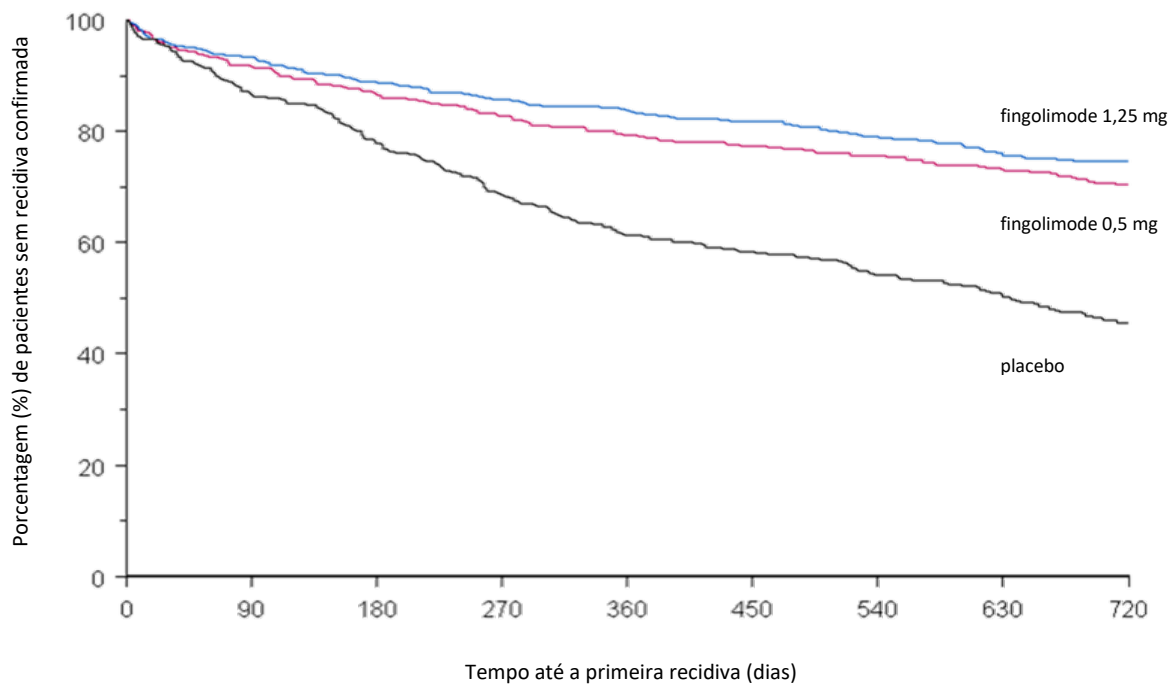
	<b>Gilenya® 0,5 mg</b>	<b>Gilenya® 1,25 mg</b>	<b>Placebo</b>
Percentual de pacientes que permaneceram livres de recidiva em 24 meses	70,4 (p < 0,001*)	74,7 (p < 0,001*)	45,6
<b>Risco de progressão da incapacidade</b>			
Razão de risco (IC de 95%) (confirmado em 3 meses)	0,70 (0,52; 0,96) (p = 0,024*)	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*)	
<b>Desfechos de MRI</b>			
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	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	
Mês 6	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (1,3)
Mês 12	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (1,1)
Mês 24	(p < 0,001* em cada período)	(p < 0,001* em cada período)	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 hipointensa 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.

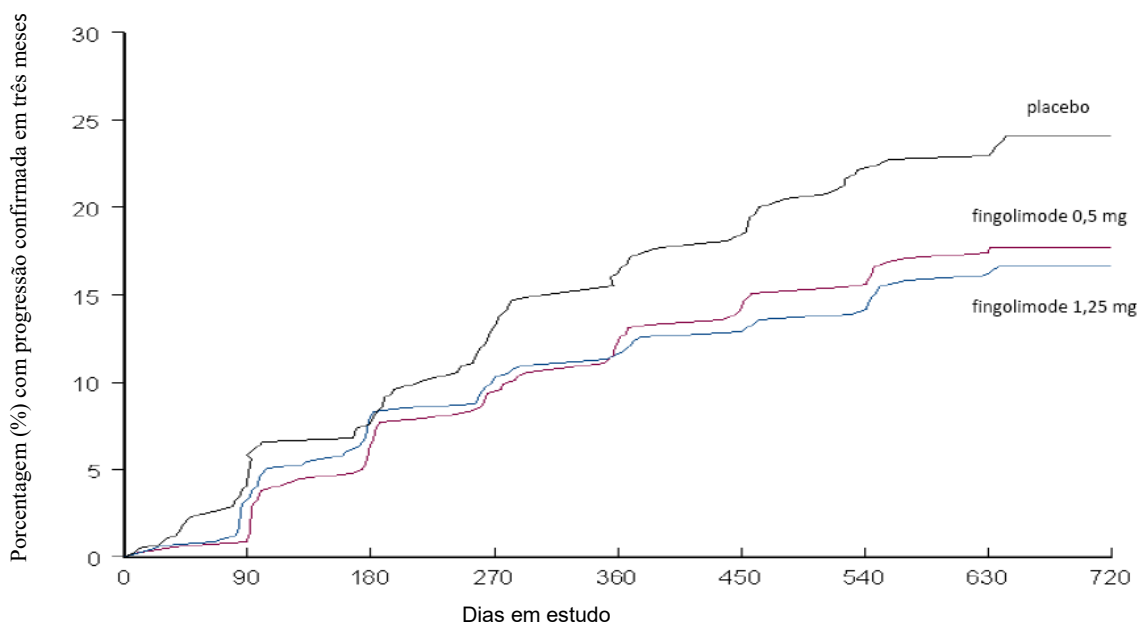
\* Indica significância estatística *versus* placebo nível 0,05 bilateral.

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<sup>(3)</sup>. 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 1.782 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)<sup>(4)</sup> 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 Gilenya® 0,5 mg (n = 358) ou Gilenya® 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 2.301 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 Gilenya® 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 Gilenya® 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 Gilenya® 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**

	<b>Gilenya® 0,5 mg</b>	<b>Gilenya® 1,25 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Desfechos Clínicos</b>	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 <sup>†</sup>			
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)	
<b>Desfechos de MRI</b>			
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

	<b>Gilenya® 0,5 mg</b>	<b>Gilenya® 1,25 mg</b>	<b>Placebo</b>
Número mediano (médio) % alterada ao longo de 24 meses	-7,1 (13,7) (p < 0,001*)	-10,1 (-7,7) (p < 0,001*)	0,8 (25,1)
Alteração no volume de lesão hipointensa 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)

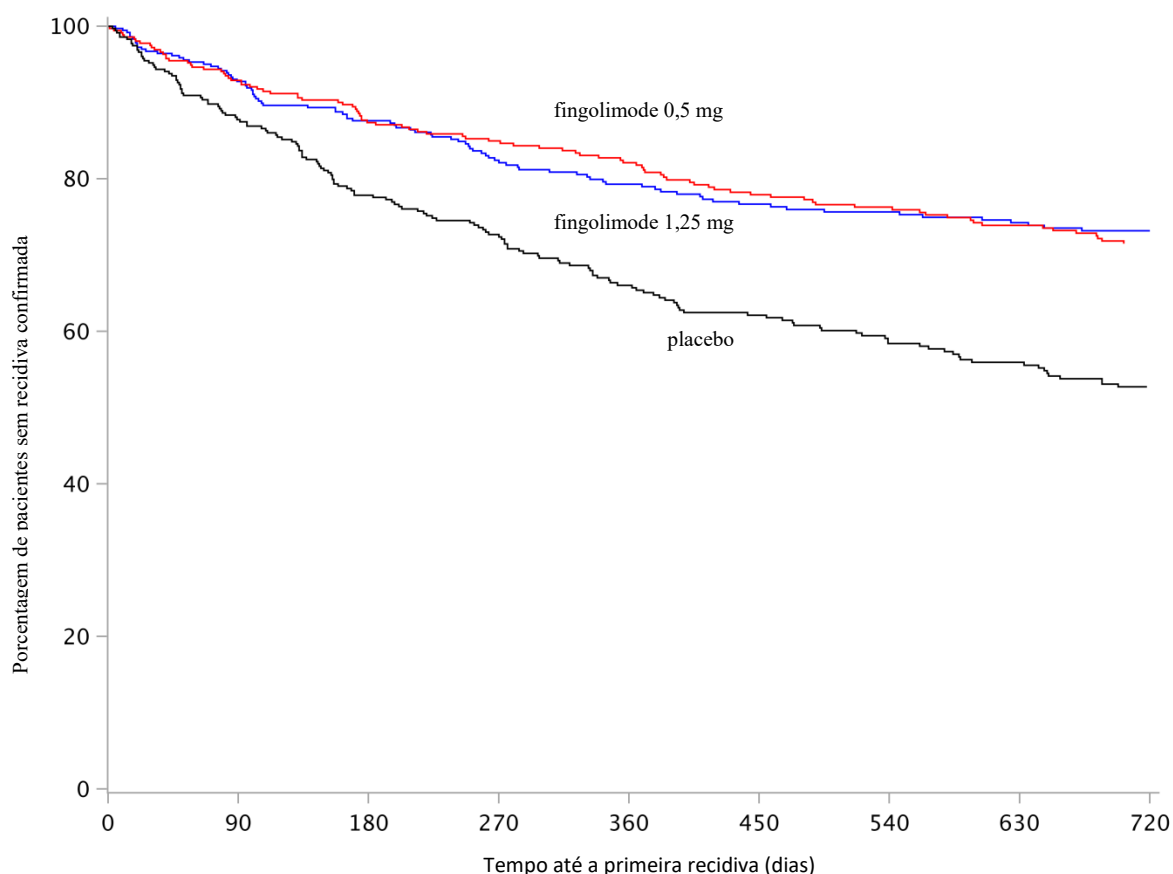
Todas as análises de desfechos clínicos foram intencionadas para tratar. As análises MRI usaram o conjunto de dados avaliável.

\* 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**

	<b>Gilenya® 0,5 mg</b>	<b>Gilenya® 1,25 mg</b>	<b>betainterferona 1a, IM, 30mcg,</b>
<b>Desfechos Clínicos</b>	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)	
<b>Desfechos de MRI</b>			
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)

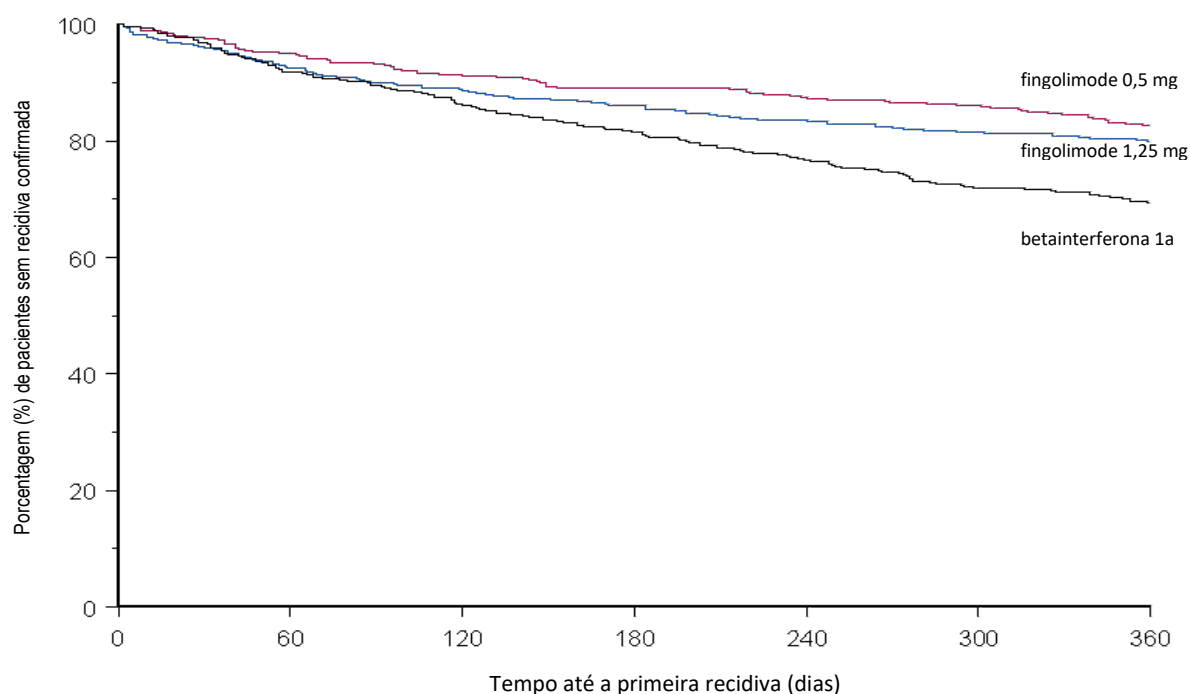
Todas as análises de desfechos clínicos foram intencionadas para tratar. As análises MRI usaram o conjunto de dados avaliável.

\* 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. 1.030 pacientes do estudo principal entraram na extensão (estudo D2302E1)<sup>(5)</sup>, 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 1.594 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<sup>(6)</sup>.

#### Estudo D2311 (PARADIGMS) em pacientes pediátricos com pacientes acima de 10 anos de idade

O estudo D2311 (PARADIGMS) foi um estudo duplo-cego, randomizado, ativo-controlado, de grupos paralelos, multicêntrico, com duração flexível de até 24 meses, para avaliar a eficácia e segurança do fingolimode em comparação a betainterferona 1a em pacientes pediátricos com esclerose múltipla (EM), com idade entre 10 e < 18 anos. Foi permitida terapia prévia com betainterferona, fumarato de dimetila ou acetato de glatirâmer até o momento da randomização. Avaliações neurológicas foram realizadas na seleção, a cada 3 meses e no momento das suspeitas de recidiva. Avaliações de MRI foram realizadas na seleção, e a cada 6 meses ao longo do estudo. O desfecho primário foi a taxa anualizada de recidiva.

A idade média era de 16 anos, a duração mediana da doença desde o primeiro sintoma foi de 1,5 anos e o ponto mediano do EDSS no início foi de 1,5. Os pacientes foram randomizados para receber fingolimode ou betainterferona 1a por via intramuscular uma vez por semana por até 24 meses. O tempo mediano recebendo o medicamento no estudo foi de 634 dias no fingolimode e de 547 dias no betainterferona 1a.

O desfecho primário, a taxa anualizada de recidiva, foi significativamente menor em pacientes tratados com fingolimode do que em pacientes que receberam betainterferona 1a (redução relativa em TAR de 81,9%). O desfecho secundário principal, a taxa anual do número de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas até o Mês 24, também foi significativamente menor em pacientes tratados com fingolimode do que em pacientes que receberam betainterferona 1a, assim como o número de lesões T1 realçadas por Gd por varredura até o Mês 24. O fingolimode também reduziu significativamente a taxa anual de atrofia cerebral desde o início até o Mês 24. Uma análise post-hoc adicional confirmou que o tempo até o início da progressão de incapacidade confirmada de 3 meses foi significativamente postergado com fingolimode comparado a betainterferona 1a<sup>(7)(8)</sup>.

Os resultados para este estudo são mostrados na Tabela 4, Figura 5 e Figura 6.

**Tabela 4 Resultados clínicos e de MRI do Estudo PARADIGMS**

	<b>Fingolimode 0,25 mg ou 0,5 mg</b>	<b>Betainterferona 1a IM 30 µg</b>
<b>Desfechos clínicos</b>	N=107	N=107 <sup>#</sup>
Taxa anualizada de recidiva (desfecho primário)	0,122 (p<0,001*)	0,675
Redução relativa (percentual)	81,9	
Percentual de pacientes que permanecem sem recidiva aos 24 meses	85,7 (p<0,001*)	38,8
Risco de progressão da incapacidade		
Razão de risco (IC de 95%) (confirmada em 3 meses)	0,23 (0,08 ; 0,66) (p=0,007*)	
<b>Desfechos de MRI</b>		
Taxa anual do número de lesões T2 novas ou recentemente ampliadas	n=106	n=101
Média ajustada	4,393 (p<0,001*)	9,269
Redução relativa (percentual)	52,6	
Número de lesões T1 realçadas por Gd por varredura até o Mês 24	n=105	n=95
Média ajustada	0,436 (p<0,001*)	1,282
Redução relativa (percentual)	66,0	
Taxa anual de atrofia cerebral desde o início até o Mês 24	n=96	n=89
Mínima média quadrada	-0,48 (p=0,014*)	-0,80

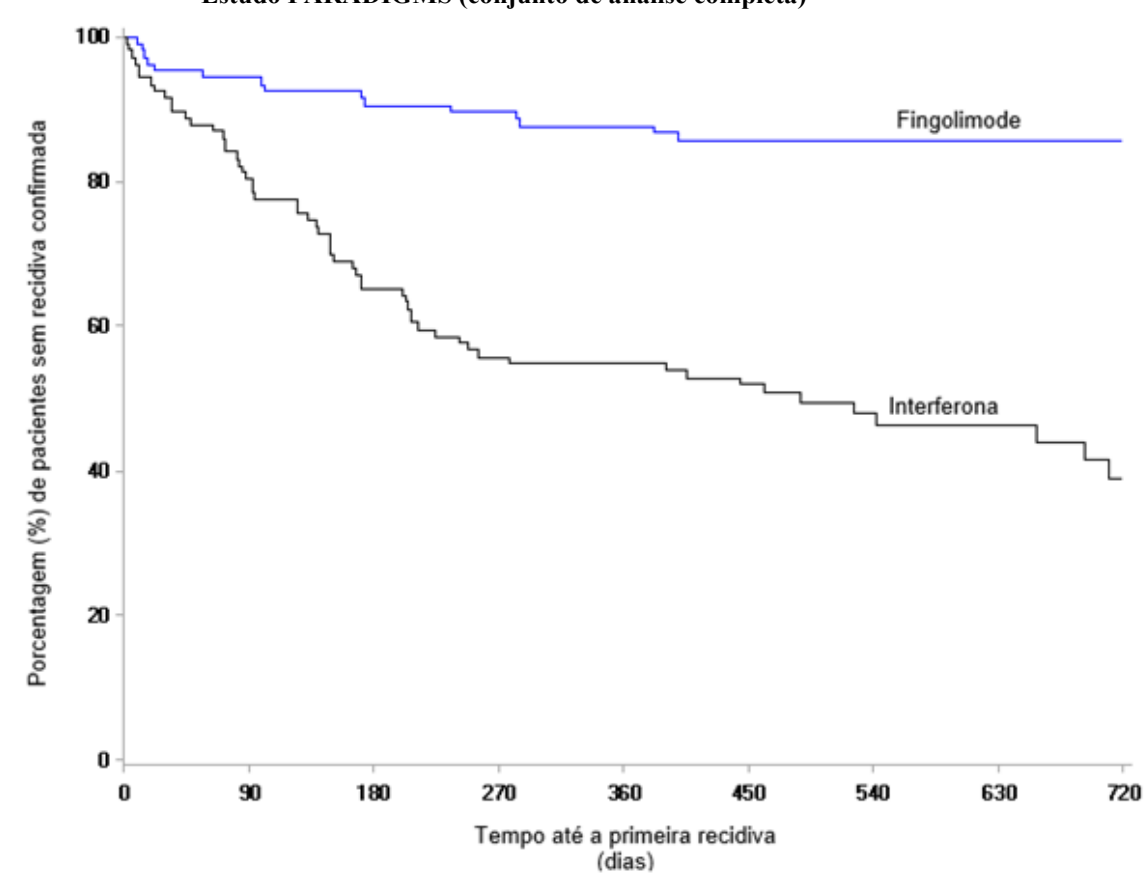
Todas as análises dos desfechos clínicos estavam em conjunto de análise completa. As análises de MRI utilizaram o conjunto de dados avaliáveis.

<sup>#</sup> Um paciente foi randomizado para receber betainterferona 1a IM, 30 µg por semana, mas foi incapaz de engolir a medicação de duplo placebo e foi descontinuado do estudo. Este paciente foi excluído da análise completa e do conjunto de segurança.

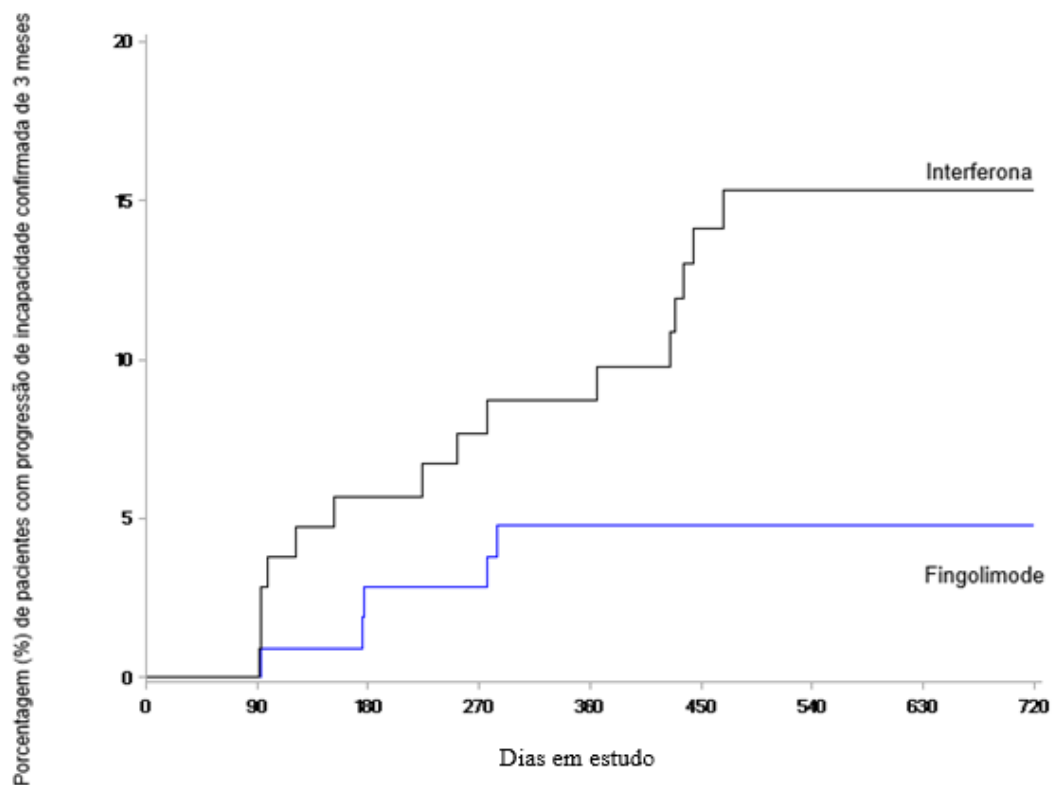
\* Indica significância estatística versus betainterferona 1a IM no nível 0,05 bilateral.

Determinação de valores-p: ARR agregado por ajuste de regressão binomial negativo para tratamento, região, estado puberal (o fator de estratificação no sistema interativo de resposta de voz, IVRS) e o número de recidiva nos últimos 2 anos (deslocamento: tempo em estudo); porcentagem de pacientes que se mantêm livre de recidiva com base na estimativa de Kaplan-Meier; risco de progressão da incapacidade pelo modelo ajustado de riscos proporcionais de Cox para tratamento, região, estado puberal (o fator de estratificação em IVRS) e o número de recidivas nos últimos 2 anos; Taxa anual de número de lesões T2 novas / recém-aumentadas por regressão binomial negativa ajustada para tratamento, região, estado puberal (o fator de estratificação em IVRS) e número de lesão T2 basal (deslocamento: tempo em estudo); Número de lesões realçadas por Gd por varredura por uma regressão binomial negativa com o número cumulativo de lesões T1 realçadas por Gd em todas as varreduras de MRI pós-basal programados durante o estudo como a variável de resposta ajustada para tratamento, região, estado puberal (o fator de estratificação em IVRS) e número basal de lesões T1 realçadas por Gd (deslocamento: número de varreduras de MRI); e taxa anual de atrofia cerebral por um modelo ANCOVA ajustado para tratamento, região, estado puberal (o fator de estratificação em IVRS) e volume cerebral total basal.

**Figura 5** Gráficos de Kaplan-Meier por tempo para a primeira recidiva confirmada até o Mês 24 - Estudo PARADIGMS (conjunto de análise completa)



**Figura 6** Gráficos de Kaplan-Meier do tempo da progressão de incapacidade confirmada de 3 meses - Estudo PARADIGMS (conjunto de análise completa)



---

**Referências**

- (1) Summary of Clinical Efficacy.
- (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.
- (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.
- (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.
- (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  $\beta$ -1a (Avonex<sup>®</sup>) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension. Novartis. 10-Jan-2012.
- (6) Clinical Overview section 4.5.
- (7) 2.5 Clinical Overview in Multiple Sclerosis in Pediatric Patients. Novartis. 23-Oct-2017.
- (8) 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Multiple Sclerosis in Pediatric Patients. Novartis. 16 Oct 2017.

**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 regressar 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/ $\mu$ L ou aproximadamente 30% do valor basal. Dezoito por cento dos pacientes alcançaram um nadir  $\leq$  200 células/ $\mu$ 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 VEF<sub>1</sub> e fluxo expiratório forçado durante a expiração de 25 a 75% da capacidade vital forçada (CVF<sub>25-75</sub>). 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  $\beta$ -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, Gilenya® 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  $1200 \pm 260$  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 Gilenya® 0,5 mg/dia, no estado de equilíbrio, a quantidade de fingolimode (e fingolimode-fosfato) na ejaculação seminal era mais do que 10.000 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 [<sup>14</sup>C]-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.

Em pacientes pediátricos, as concentrações de fingolimode-fosfato aumentam de forma aparentemente proporcional à dose após doses múltiplas diárias de fingolimode 0,25 mg ou 0,5 mg.

**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 Gilenya® 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 concentração de fingolimode-fosfato no estado estacionário é semelhante em pacientes adultos e pediátricos.

A segurança e eficácia de Gilenya® em pacientes pediátricos abaixo de 10 anos de idade não foram estudadas.

**Geriatría**

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, representado 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 testes de micronúcleo *in vivo* em camundongos e ratos. O fingolimode não teve qualquer efeito na contagem ou motilidade de espermatozoides, 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 excretado no leite de animais tratados durante a lactação. O fingolimode e seus metabólitos cruzaram a barreira placentária em coelhas prenhas.

#### **Estudos com animais juvenis**

Os resultados de dois estudos de toxicidade em ratos juvenis mostraram efeitos leves na densidade mineral óssea, resposta neurocomportamental, maturação sexual retardada e uma resposta imunitária diminuída a estímulos repetidos com Hemocianina Keyhole Limpet (KLH), que não foram considerados adversos. No geral, os efeitos relacionados com o tratamento de fingolimode em animais jovens foram comparáveis aos observados em ratos adultos com doses semelhantes, com a exceção da ausência de hipertrofia do músculo liso nos pulmões dos ratos jovens. Os níveis de efeitos adversos não observados (NOAELs) em animais jovens foram impulsionados principalmente por efeitos inespecíficos no peso corporal ou consumo de alimentos, em vez de toxicidade evidente.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Gilenya® é contraindicado em pacientes com:

- conhecida hipersensibilidade ao fingolimode ou a qualquer um dos excipientes.
- ocorrência recente (últimos 06 meses) de infarto do miocárdio, derrame, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca descompensada necessitando hospitalização, insuficiência cardíaca classe III/IV.
- histórico ou presença de bloqueio atrioventricular de 2º grau com Mobitz tipo II ou 3º grau do bloqueio atrioventricular, doença do nó sinusal (exceto o paciente que faz uso de marca-passo).
- hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada.
- uso de drogas antiarrítmicas classe Ia ou classe III.
- intervalo de QT maior ou igual a 500 ms.
- insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C).

#### **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 linfoides. (vide item “Características Farmacológicas”).

Os efeitos de Gilenya® no sistema imune (vide item “Características Farmacológicas”) podem aumentar o risco de infecções, incluindo infecções oportunistas (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 coadministração 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”).

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.

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foram relatados na experiência pós-comercialização (vide item “Reações Adversas”). A LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC, que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Casos de LMP ocorreram após cerca de 2-3 anos de tratamento. Embora o risco estimado pareça aumentar com a exposição acumulativa ao longo do tempo, uma relação exata com a duração de tratamento é desconhecida. As taxas de incidência de LMP aparentam ser maiores para pacientes no Japão: as razões são atualmente desconhecidas. Casos adicionais de LMP foram relatados em pacientes que haviam sido tratados previamente com natalizumabe, os quais tem uma relação conhecida com LMP. Durante a ressonância magnética de rotina (de acordo com as recomendações) os médicos devem estar atentos aos sintomas clínicos ou resultados de imagem de ressonância magnética que podem ser sugestivos de LMP. Se houver suspeita de LMP, o tratamento Gilenya® deve ser suspenso até que LMP tenha sido excluída.

As evidências identificadas na ressonância magnética que sugerem LMP podem aparecer antes dos sinais ou sintomas clínicos. Casos de LMP, diagnosticados com base nos achados de ressonância magnética e na detecção de DNA JCV no líquido cefalorraquidiano na ausência de sinais clínicos ou sintomas específicos para LMP, foram relatados em pacientes tratados com medicamentos para esclerose múltipla associados à LMP, incluindo Gilenya®.

A síndrome inflamatória por reconstituição imunológica (SIRI) foi relatada em pacientes tratados com moduladores do receptor S1P, incluindo Gilenya®, que desenvolveram LMP e posteriormente interromperam o tratamento. A SIRI apresenta-se como um declínio clínico na condição do paciente que pode ser rápido, pode levar a complicações neurológicas graves ou morte, e frequentemente está associado a alterações características na ressonância magnética. O tempo até o início da SIRI em pacientes com LMP geralmente era dentro de alguns meses após a descontinuação do modulador do receptor S1P. O monitoramento do desenvolvimento da SIRI e o tratamento adequado da inflamação associada devem ser realizados.

Foram reportados na experiência pós-comercialização casos isolados de meningite criptocócica após cerca de 2-3 anos de tratamento, embora uma relação exata com a duração de tratamento seja desconhecida (vide item “Reações Adversas”). Meningite criptocócica pode ser fatal. Por esta razão, 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.

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 (VVZ), antes de iniciar o tratamento com Gilenya®. Um curso completo de vacinação para pacientes anticorpos negativos com a vacina contra varicela é recomendado 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.

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), incluindo papiloma, displasia, verrugas e câncer relacionado com o HPV, foi notificada durante o tratamento com Gilenya® no período pós-comercialização (ver seção “Reações adversas”). Devido às propriedades imunossupressoras do fingolimode, a vacinação contra o HPV deve ser considerada antes do início do tratamento com Gilenya®, tendo em conta as recomendações de vacinação. A investigação do câncer, incluindo o teste de Papanicolaou, é recomendado de acordo com o padrão de cuidados.

**Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

### **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.

Para pacientes pediátricos, por favor consulte também a subseção “Pacientes pediátricos”.

**Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.**

### **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 em adultos, e abaixo de 50 bpm em pacientes pediátricos 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 adultos 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 em adultos, < 55 bpm em pacientes pediátricos acima de 12 anos, ou < 60 bpm em pacientes pediátricos entre 10 e abaixo de 12 anos, ou 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  $\geq$  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 cardíaco sinoatrial, história de bradicardia sintomática ou síncope recorrente. 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 [pacientes adultas do sexo feminino], QTc > 460 msec [pacientes pediátricas do sexo feminino] ou > 450 msec [pacientes adultos e pediátricos do sexo masculino] (vide Contraindicações). Gilenya® deve ser evitado em pacientes com fatores de risco relevantes para prolongamento QT, por exemplo, hipocalemia, hipomagnesemia ou prolongamento QT congênito. Uma vez que, bradicardia significativa pode ser fracamente tolerada em pacientes com histórico de parada cardíaca, hipertensão não controlada ou apneia do sono grave e não tratada, Gilenya® não deve ser utilizado nesses pacientes. Em pacientes para os quais o Gilenya® não é contraindicado 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 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 (vide “Contraindicações”). A experiência com Gilenya® é limitada em pacientes recebendo terapia concomitante com betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio redutores da frequência cardíaca (como verapamil ou diltiazem), ou outras substâncias

que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, ivabradina ou digoxina). Uma vez que, o início do tratamento Gilenya® também está associado à diminuição da frequência cardíaca (vide “Bradiarritmia”), o uso concomitante destas substâncias durante o início do tratamento com Gilenya® pode ser associada com bradicardia grave e bloqueio cardíaco. Devido ao potencial efeito aditivo sobre a frequência cardíaca, o tratamento com Gilenya® geralmente não deve ser iniciado em pacientes que são tratados concomitantemente com estas substâncias. 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 Interações Medicamentosas).

Caso a terapia com Gilenya® 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 Gilenya® 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**

O aumento de enzimas hepáticas, principalmente elevação de alanina aminotransaminase (ALT), mas também da gama glutamiltransferase (GGT) e da aspartato transaminase (AST) foi relatado em pacientes com esclerose múltipla tratados com Gilenya®. Durante os ensaios clínicos, ocorreu elevação de três vezes ou mais das transaminases hepáticas em 8,0% dos pacientes adultos tratados com 0,5 mg de Gilenya®. Ocorreram aumentos 5 vezes superiores ao limite superior ao normal (LSN) em 1,8% dos pacientes tratados com 0,5 mg de Gilenya® e 0,9% nos pacientes tratados com placebo. Nos casos em que a elevação foi maior que 5 vezes, o tratamento com o medicamento foi interrompido. Com a confirmação repetida de aumento das transaminases hepáticas acima de 5 vezes o limite superior da normalidade, o tratamento com Gilenya® deve ser interrompido e apenas reiniciado quando os valores das transaminases hepáticas forem normalizados. Nos ensaios clínicos os aumentos das transaminases ocorreram a qualquer momento do tratamento, porém a maioria ocorreu nos primeiros 12 meses. Os níveis de transaminases séricas retornaram ao normal em aproximadamente 2 meses após a interrupção do tratamento com Gilenya®. A recorrência das elevações das transaminases hepáticas ocorreu após o reinício do tratamento em alguns pacientes, suportando uma relação com a droga.

Lesões hepáticas clinicamente significativas ocorreram em pacientes tratados com Gilenya® no contexto pós-comercialização (vide “Reações adversas”). Sinais de lesão hepática, incluindo enzimas hepáticas séricas acentuadamente elevadas e bilirrubina total elevada, ocorreram logo dez dias após a primeira dose e também foram relatados após uso prolongado. Foram relatados casos de insuficiência hepática aguda que requereram transplante de fígado

Antes do início do tratamento com Gilenya® contagens recentes (por exemplo, dentro de 6 meses) dos níveis das transaminases e bilirrubina devem estar disponíveis e devem ser monitoradas periodicamente durante o tratamento e dois meses após a descontinuação de Gilenya®.

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de lesões hepáticas. As transaminases hepáticas e níveis de bilirrubina devem ser medidos imediatamente em pacientes que apresentem sintomas que indicam lesões hepáticas, tais como náusea, vômito, dor abdominal, desconforto abdominal no lado superior direito, fadiga nova ou piorando, anorexia ou icterícia e/ou urina escura inexplicados. Neste contexto clínico, se o paciente apresentar alanina aminotransferase (ALT) superior a três vezes o intervalo de referência e bilirrubina total sérica superior a duas vezes o intervalo de referência, o tratamento com Gilenya® deve ser interrompido. O tratamento não deve ser retomado, a menos que uma etiologia alternativa plausível para os sinais e sintomas de lesão hepática possa ser estabelecida

Embora não existam dados para estabelecer que os pacientes com doença hepática pré-existente tenham um risco aumentado para desenvolver elevação nos valores no teste de função hepática ao tomar Gilenya®, deve-se ter cautela ao administrar Gilenya® em pacientes com histórico de doença hepática significativa. Gilenya® não foi estudado em pacientes com dano hepático grave pré-existente (Child-Pugh, classe C) e não deve ser usado nestes pacientes (vide “Contraindicações”).

### **Síndrome de encefalopatia posterior reversível**

Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível foram relatados em adultos 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 Gilenya® 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 devem ser considerados a fim de evitar um efeito imune aditivo enquanto que ao mesmo tempo minimizar o risco de reativação da doença. Antes de iniciar o tratamento com Gilenya®, 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.

Betainterferona, acetato de glatirâmer ou fumarato de dimetila

Gilenya® pode geralmente ser iniciado após a descontinuação de betainterferona, acetato de glatirâmer ou fumarato de dimetila.

Natalizumabe ou teriflunomida

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

Alentuzumabe

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

### **Malignidades**

#### **Malignidade cutânea**

O carcinoma basocelular (CBC) e outras neoplasias cutâneas, incluindo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi e carcinoma de células de Merkel têm sido relatados em pacientes utilizando Gilenya® (vide “Reações Adversas”). Recomenda-se para todos os pacientes, realizar exames periódicos da pele particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele. Uma vez que existe um risco potencial de tumores malignos na pele, os pacientes tratados com Gilenya® devem ser advertidos contra a exposição à luz solar sem proteção.

#### **Linfomas**

Houve casos de linfoma em estudos clínicos e no cenário pós-comercialização. Os casos relatados foram de natureza heterogênea, principalmente linfoma não-Hodgkin, incluindo linfomas de células B e linfócitos T. Casos de linfoma cutâneo de células T (micose fungóide) foram observados (vide “Reações Adversas”).

#### **Retorno da atividade da doença (rebote) após a descontinuação de Gilenya®**

Casos de exacerbação grave da doença foram relatados após a interrupção de Gilenya® no cenário de pós-comercialização. Isso foi observado geralmente dentro de 12 semanas após a interrupção de Gilenya®, mas também foi relatado 24 semanas ou mais, após a descontinuação de Gilenya®. Portanto, recomenda-se cautela ao interromper a terapia com Gilenya®. Se a descontinuação de Gilenya® for considerada necessária, os pacientes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas relevantes e o tratamento apropriado deve ser iniciado conforme necessário.

#### **Lesões tumefativas**

Casos raros de lesões tumefativas associadas à recidiva da esclerose múltipla foram relatados no cenário pós-comercialização. Em caso de recidivas graves, a ressonância magnética (MRI) deve ser realizada para excluir lesões tumefativas. A descontinuação do Gilenya® deve ser considerada pelo médico, caso a caso, tendo em conta os benefícios e riscos individuais.

### **Interrompendo a terapia**

Caso uma decisão for tomada para interromper o tratamento com Gilenya<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> pode levar a um efeito aditivo sobre o sistema imune e, portanto, deve-se ter cautela.

Após a interrupção do Gilenya<sup>®</sup> em pacientes com LMP, monitore o desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (LMP-SIRI) (vide item “Advertências e precauções -infecções”).

Veja também o item acima: Retorno da atividade da doença (rebote) após a descontinuação de Gilenya<sup>®</sup>.

### **Populações especiais**

#### **Pacientes pediátricos ( 10 anos de idade ou mais)**

Recomenda-se que os pacientes pediátricos completem todas as imunizações de acordo com as diretrizes atuais de imunização antes de iniciar a terapia com Gilenya<sup>®</sup>.

### **Gravidez, Lactação, Mulheres e homens com potencial reprodutivo**

#### **Gravidez**

##### **Sumário do risco**

Dados humanos disponíveis (dados pós-comercialização e informações do registro de gravidez) sugerem que o uso de Gilenya<sup>®</sup> está associado a um aumento da prevalência de malformação congênita grave em comparação com a população em geral.

Durante o tratamento, as mulheres não devem engravidar e recomenda-se a contracepção eficaz. Se uma mulher engravidar enquanto estiver tomando Gilenya<sup>®</sup>, a descontinuação de Gilenya<sup>®</sup> deve ser considerada, levando em consideração a avaliação do risco-benefício individual para a mãe e o feto.

Aconselhamento médico deve ser dado em relação ao risco de efeitos nocivos sobre o feto associado ao tratamento e exames de acompanhamento médico devem ser realizados (ex.: exame de ultrassonografia). Além disso, a possibilidade de exacerbação grave da doença deve ser considerada em mulheres que descontinuam Gilenya<sup>®</sup> por causa de gravidez ou gravidez planejada, e os pacientes devem consultar seus médicos sobre possíveis alternativas (Vide “Advertências e Precauções”).

Os estudos de reprodução em ratos demonstraram que o Gilenya<sup>®</sup> induz teratogenicidade a partir de uma dose correspondente a 2 vezes a exposição em seres humanos com uma dose recomendada de 0,5 mg. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, incluindo perda do feto e defeitos de órgãos, tronco arterial notadamente persistente e defeito do septo ventricular. Além disso, o receptor afetado pelo fingolimode (receptor da esfingosina-1-fosfato) é conhecido por estar envolvido na formação vascular durante a embriogênese.

Estudos dos EUA, Canadá, da maioria dos países da UE e dos países da América do Sul têm demonstrado que o risco de defeitos de nascença na população de esclerose múltipla (EM) é semelhante ao da população em geral. Para abortos espontâneos e natimortos, o risco na população de EM nos Estados Unidos parece ser semelhante ao da população em geral nos Estados Unidos.

#### **Gravidez, risco fetal e contracepção**

Devido ao risco potencial para o feto, deve ser analisado o estado da gravidez antes de iniciar o tratamento com Gilenya<sup>®</sup>. Deve haver aconselhamento médico sobre o risco de efeitos nocivos no feto associado ao tratamento.

Durante o tratamento com Gilenya<sup>®</sup>, as mulheres não devem engravidar e recomenda-se a contracepção eficaz durante o tratamento e durante 2 meses após a interrupção do tratamento. Se uma mulher engravidar enquanto estiver tomando Gilenya<sup>®</sup>, a descontinuação deve ser considerada, levando em consideração a avaliação do risco-benefício individual para a mãe e o feto. Veja o item “Retorno da atividade da doença (rebote) após a descontinuação de Gilenya<sup>®</sup>”

#### **Considerações clínicas**

Se Gilenya<sup>®</sup> for descontinuado devido a gravidez ou planejamento de gravidez, consulte o item “Advertências e Precauções” - Retorno da atividade da doença (rebote) após a descontinuação de Gilenya<sup>®</sup> e Interrompendo a terapia. Para mulheres que planejam engravidar, Gilenya<sup>®</sup> deve ser interrompido 2 meses antes da concepção.

#### **Trabalho de parto e parto**

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

---

## Dados

### Dados em humanos

Em um registo observacional prospectivo de gravidez com Gilenya (Gilenya Pregnancy Registry - GPR) (2011-2024), a taxa de malformações congênicas graves entre 166 nascidos vivos, natimortos ou interrupções da gravidez devido a anomalias fetais em mulheres expostas ao fingolimode durante a gravidez foi de 7,2% (IC 95%: 3,8-12,3). As malformações congênicas graves mais frequentes foram defeitos cardíacos congênicos, malformações renais/urinárias e malformações dos membros/musculoesqueléticas. As limitações importantes do estudo incluem a ausência de ajuste para fatores de confusão, a ausência de reavaliação em caso de resolução espontânea, a falta de uma coorte comparativa interna e a pequena dimensão da amostra.

Adicionalmente, nos dados prospectivos de farmacovigilância do fingolimode, incluindo dados do programa PRIM (*PRegnancy outcomes Intensive Monitoring*), a taxa de malformações congênicas graves entre 700 nascidos vivos, natimortos ou interrupções da gravidez devido a anomalias fetais em mulheres expostas ao fingolimode durante a gravidez foi de 3,57% (IC 95%: 2,32-5,23). As malformações congênicas graves mais frequentes foram defeitos cardíacos congênicos, anomalias do sistema nervoso e malformações renais/urinárias. As limitações importantes do programa incluem a possível subnotificação da exposição durante a gravidez, um elevado número de casos perdidos no acompanhamento, a ausência de ajuste para fatores de confusão e a falta de uma coorte comparativa interna.

A prevalência de grandes malformações congênicas na população geral é de 2 a 4%.

O padrão de malformação relatado para Gilenya® é semelhante ao observado na população geral.

Não há evidência de agrupamento de defeitos congênicos específicos com Gilenya®.

### Dados em animais

O fingolimode foi teratogênico em ratos quando administrado em doses de 0,1 mg/kg ou superior. Uma dose de 0,1 mg/kg em ratos corresponde a 2 vezes a exposição em seres humanos na dose recomendada de 0,5 mg. As malformações fetais viscerais mais comuns incluíram tronco arterial persistente e defeito do septo ventricular. Um aumento na perda pós-implantação foi observado em ratos nas doses de 1 mg/kg e superior e uma diminuição nos fetos viáveis a 3 mg/kg. O fingolimode não foi teratogênico em coelhos, entretanto, um aumento da mortalidade embriofetal foi observada em doses de 1,5 mg/kg e superior, e uma redução de fetos viáveis, bem como retardo do crescimento fetal a 5 mg/kg. Uma dose de 1,5 mg/kg em coelhos corresponde à exposição semelhante em seres humanos com a dose recomendada de 0,5 mg.

Os dados disponíveis não sugerem que Gilenya® estaria associado a um risco aumentado de toxicidade fetal mediada pelo homem.

Em ratos, a sobrevivência da geração filhote F1 diminuiu no período pós-parto em doses que não causam toxicidade materna. No entanto, os pesos corporais de F1, desenvolvimento, comportamento e fertilidade não foram afetados pelo tratamento com fingolimode.

### Lactação

#### Sumário do risco

O fingolimode é excretado no leite de animais tratados durante a lactação. Não existem dados sobre os efeitos de Gilenya® sobre a criança amamentada ou os efeitos de Gilenya® na produção de leite. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e por causa do potencial para reações adversas graves ao fingolimode em bebês lactentes, mulheres recebendo Gilenya® não devem amamentar.

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

### Mulheres e homens com potencial reprodutivo

#### Contracepção

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® e por 2 meses antes de parar com o tratamento. 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.

#### Testes de gravidez

O estado de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Gilenya®.

## **Infertilidade**

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

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.**

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.**

## **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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> não deve ser iniciado em pacientes recebendo betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio redutores da frequência cardíaca (como verapamil ou diltiazem), ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, ivabradina ou digoxina) devido aos potenciais efeitos aditivos na frequência cardíaca. Se o tratamento com Gilenya<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, a vacinação poderá ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas atenuadas pode apresentar risco de infecção e deve, portanto, também ser evitado durante o tratamento com Gilenya<sup>®</sup> e por até 2 meses após o tratamento com Gilenya<sup>®</sup> (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 polipeptídeo transportador de ânion orgânico 1B1 e 1B3

(OATP1B1, OATP1B3) ou o polipeptídeo 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 coadministração 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, modafinila, 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**

Em adultos a dose recomendada de Gilenya® é de uma cápsula de 0,5 mg tomada por via oral uma vez ao dia.

Em pacientes pediátricos (10 anos de idade ou mais), a dose recomendada é dependente do peso corporal:

- Pacientes pediátricos com peso corporal > 40 kg: uma cápsula de 0,5 mg tomada por via oral uma vez ao dia.

Gilenya® 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”, “Bradiarritmia”).

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”).

**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 (abaixo de 10 anos de idade)**

A segurança e eficácia de Gilenya® em pacientes pediátricos abaixo de 10 anos de idade não foram estudadas.

**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 adultos com esclerose múltipla remitente recorrente. Isso inclui um total de 2431 pacientes adultos 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 adultos 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 adultos 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 adultos 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 partir de estudos clínicos

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. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a medicamentos baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): Muito comuns ( $\geq 1/10$ ; ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento); comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento); incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam esse medicamento), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam esse medicamento) e muito raras ( $< 1/10.000$ ; ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam esse medicamento).

**Tabela 4.1. Porcentagem de pacientes com reações adversas ao medicamento nos estudos clínicos**

Reações Adversas Medicamentosas	Placebo n = 773 %	fingolimode 0,5mg n = 783 %	Varição de frequência para a dose de 0,5 mg
<b>Infecções e infestações</b>			
Infecções virais por <i>influenza</i>	8,4	11,4	muito comum
Sinusite	8,3	10,9	muito comum
Bronquite	4,5	8,2	comum
Herpes zoster	0,9	2,0	comum
<i>Tinea versicolor</i>	0,4	1,8	comum
Pneumonia*	0,1	0,9	incomum
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)</b>			
Carcinoma basocelular	0,6	1,8	comum
Melanoma	0,3	0,1	incomum**
Carcinoma de células escamosas***	0,1	0,0	incomum
Sarcoma de Kaposi	0	0	muito raro**
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>			
Linfopenia	0,3	6,8	comum
Leucopenia	0,1	2,2	comum
Trombocitopenia	0,0	0,3	incomum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
Cefaleia	22,6	24,5	muito comum
Tontura	8,4	8,8	comum
Convulsão	0,3	0,9	incomum
Enxaqueca	3,6	5,7	comum
Síndrome de encefalopatia posterior reversível	0,0	0,0	rara
<b>Distúrbios oculares</b>			
Visão turva	2,5	4,2	comum
Edema macular	0,4	0,5	incomum*
<b>Distúrbios Cardíacos</b>			

<b>Reações Adversas Medicamentosas</b>	<b>Placebo n = 773 %</b>	<b> fingolimode 0,5mg n = 783 %</b>	<b>Varição de frequência para a dose de 0,5 mg</b>
Bradycardia	0,9	2,6	comum
<b>Distúrbios vasculares</b>			
Hipertensão	3,6	8,0	comum
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</b>			
Tosse	11,3	12,3	muito comum
Dispneia	7,0	9,1	comum
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>			
Diarreia	9,6	12,6	muito comum
<b>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</b>			
Eczema	1,9	2,7	comum
Alopecia	2,4	3,5	comum
Prurido	2,2	2,7	comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>			
Dor nas costas	8,9	10,0	muito comum
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			
Astenia	0,8	1,9	comum
<b>Investigações</b>			
Elevação nas enzimas hepáticas (aumento da ALT, GGT, AST)	4,1	15,2	muito comum
Redução de peso	3,3	4,7	comum
Elevação nos triglicérides sanguíneos	0,9	2,0	comum
<b>Transtornos psiquiátricos</b>			
Depressão	6,7	7,8	comum

\*Não relatado nos estudos FREEDOMS, FREEDOMS II e TRANSFORMS. A categoria de frequência está baseada na exposição estimada de aproximadamente 10.000 pacientes ao fingolimode em todos os estudos clínicos.

\*\*A categoria de frequência e avaliação de risco foram baseadas em uma exposição estimada de mais de 24.000 pacientes a fingolimode 0,5 mg em todos os ensaios clínicos.

\*\*\*Inclui carcinoma espinocelular da pele e doença de Bowen.

#### **Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)**

As reações adversas listadas na Tabela 4.2 foram derivadas de experiências pós-comercialização de Gilenya® através de relatos espontâneos e casos de literatura. Devido a essas reações terem sido reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência de forma confiável, sendo então categorizada como desconhecida. Reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA.

**Tabela 4.2. Reações adversas através de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)**

<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)</b>
Carcinoma de células de Merkel
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>
Anemia hemolítica autoimune
<b>Infecções e infestações</b>
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>
Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária e angioedema após o início do tratamento
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>
Exacerbação grave da doença após a descontinuação de Gilenya® (ver item “Advertências e Precauções”)
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>

Náusea <b>Distúrbios hepatobiliares</b> Lesões hepáticas <b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b> Mialgia, Artralgia <b>Investigações</b> Perda de peso
---

## Descrição das reações adversas selecionadas

### 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 0,5 mg versus 1,4% no grupo de placebo.

A coadministração 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”).

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), incluindo papiloma, displasia, verrugas e câncer relacionado com o HPV, foi notificada durante o tratamento com Gilenya® no período pós-comercialização (vide “Advertências e precauções”).

Foram reportados na experiência pós-comercialização casos de infecções com patógenos oportunistas, como viral (e.x. VJC causando LMP, vírus da herpes simples ou varicela zoster que podem causar meningite/encefalite), fúngica (e.x. criptococose causando meningite criptococócica) ou bacteriana (e.x. micobactéria atípica), dos quais algumas foram fatais (vide item “Advertências e Precauções”).

### Edema Macular

Em estudos clínicos, o edema macular ocorreu em 0,5% 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 1,6% 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 aumento médio de aproximadamente 3 mmHg na pressão sistólica e aproximadamente 1 mmHg na pressão diastólica, detectada aproximadamente 1 mês após o início do tratamento e persistindo durante o 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  $\geq 3x$  LSN e  $\geq 5x$  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  $\geq 5x$  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 respiratório**

Reduções menores dose-dependentes no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF<sub>1</sub>) 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 VEF<sub>1</sub> 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.

### **Convulsão**

Foram notificados casos de convulsões, incluindo estado de mal epilético, com o uso de Gilenya® em ensaios clínicos e na pós-comercialização. É desconhecido se esses eventos estão relacionados aos efeitos da esclerose múltipla isoladamente, ao Gilenya® ou a uma combinação de ambos.

### **Descrição dos aspectos de segurança de interesse especial**

#### **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, principalmente linfoma não-Hodgkin, incluindo linfomas de células B e células T. Casos de linfoma cutâneo de células T (micose fungóide) foram observados.

#### **Populações especiais**

##### **Pacientes pediátricos (10 anos de idade ou mais)**

No estudo pediátrico controlado, o perfil de segurança em pacientes pediátricos (10 a 18 anos de idade) tratados com Gilenya® 0,5 mg por dia foi semelhante ao observado em pacientes adultos.

No estudo pediátrico, foram notificados casos de convulsões em 5,6 % dos pacientes tratados com fingolimode e em 0,9 % dos pacientes tratados com betainterferona 1a.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### **10. SUPERDOSE**

Doses únicas de até 80 vezes a dose recomendada (0,5 mg) foram bem toleradas em voluntários adultos 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<sup>®</sup>, 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.**

## DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1076

### Produzido por:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Ljubljana, Eslovênia (vide cartucho).

### Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo – SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

<sup>®</sup> = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO



CDS 17.03.26  
2025-PSB/GLC-1530-s  
VPS25

Materiais educativos do Plano de Minimização de Risco de Gilenya<sup>®</sup>.

QR Code Paciente e  
Cuidador



QR Code Gestante



QR Code Prescritor



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/03/2010	251724/10-8	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2010	251724/10-8	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2010	NA	VP1	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							NA	VPS1	
16/04/2012	0310405/12-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2012	0310405/12-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2012	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP2	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Advertências e precauções - Interações medicamentosas <sup>67</sup> - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose	VPS2	
29/06/2012	0542773/12-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2012	0542773/12-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2012	- Dizeres legais	VP3	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Dizeres legais	VPS3	
15/08/2012	0659480/12-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2012	0659480/12-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2012	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - O que devo fazer quando em me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP4	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS4	
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

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados de eficácia</li> <li>- Características farmacológicas</li> <li>- Advertência e precauções</li> <li>- Interações medicamentosas</li> <li>- Reações adversas</li> <li>- Alterações editoriais em outros itens da bula</li> </ul>	VPS5	
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dizeres Legais</li> </ul>	VP6	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dizeres Legais</li> </ul>	VPS6		
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> </ul>	VP7	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Advertências e Precauções</li> <li>- Interações Medicamentosas</li> <li>- Posologia e Modo de Usar</li> </ul>	VPS7		
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 Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Composição</li> </ul>	VP7/VPS7	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para quê este medicamento é indicado?</li> </ul>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VP8	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Advertência e precauções</li> <li>- Reações adversas</li> </ul>	VPS8		
01/06/2015	0482349/15-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2015	0482349/15-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quando não devo usar este medicamento?</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VP9	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicações</li> <li>- Advertências e precauções</li> <li>- Reações adversas</li> </ul>	VPS9		
30/07/2015	0675093/15-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2015	0675093/15-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quando não devo usar este medicamento?</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VP10	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28

							- Contraindicações - Advertências e precauções - Reações adversas	VPS10	
16/09/2015	0826009/15-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2015	0826009/15-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2015	- Quais os males que este medicamento pode me causar?  - Reações adversas	VP11  VPS11	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
05/08/2016	2155353160	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2016	2155353160	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2016	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas	VP12  VPS12	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
05/06/2017	1109448/17-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2017	1109448/17-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2017	- O que devo saber antes de usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode me causar?  - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VP13  VPS13	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
01/12/2017	2253099/17-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2017	2253099/17-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2017	- Quais os males que este medicamento pode me causar?  - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	VP14  VPS14	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
13/06/18	0474975/18-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/18	0474975/18-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/18	- Quando Não Devo Usar Este Medicamento? - O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento? - Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar? - Dizeres Legais  - Contraindicações - Advertências e Precauções - Reações Adversas - Dizeres Legais	VP15  VPS15	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
31/01/2019	0095913/19-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2019	0095913/19-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2019	- Composição - O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento? - Como devo usar este medicamento - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP16	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28

							- Composição - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS16	
04/07/2019	0590161/19-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2019	0590161/19-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2019	- O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP17	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS17	
21/01/2020	0204888204	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2019	0473045/19-3	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	23/12/2019	- Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP18	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Indicações - Resultados de Eficácia - Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações Adversas - Superdose	VPS18	
26/06/2020	2042616200	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2020	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2020	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP19	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS19	
05/01/2021	0053533218	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/01/2021	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/01/2021	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP20	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS20	
16/08/2023	0858882/23-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/10/2013	0842311133	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	11/07/2023	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP21	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS21	
03/04/2024	0417871/24-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2024	0417871/24-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	03/04/2024	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais	VP22	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Advertências e Precauções - Dizeres legais	VPS22	

					publicação no Bulário RDC 60/12				
05/04/2024	0435806246	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/04/2024	0435806246	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/04/2024	- Resubmissão	VP22	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Resubmissão	VPS22	
02/09/2024	1206412/24-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/08/2024	1148138/24-2	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	21/08/2024	- Dizeres legais	VP23	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Dizeres legais	VPS23	
13/10/2025	1371460256	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/10/2025	1371460256	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/10/2025	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP24	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Dizeres Legais		
							- Advertências e precauções	VPS24	
16/04/2026	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/04/2026	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/04/2026	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP25	0,5 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC x 28
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?		
							- Advertências e precauções	VPS25	
							- Reações adversas		