

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gilenya 0,25 mg cápsulas

Gilenya 0,5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gilenya 0,25 mg cápsulas

Cada cápsula de 0,25 mg contém 0,25 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).

Gilenya 0,5 mg cápsulas

Cada cápsula de 0,5 mg contém 0,5 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Gilenya 0,25 mg cápsulas

Cápsula de 16 mm com tampa e corpo de cor marfim, com impressão radial a preto da expressão “FTY0.25mg” na tampa da cápsula e uma banda radial a preto impressa no corpo da cápsula.

Gilenya 0,5 mg cápsulas

Cápsula de 16 mm com tampa opaca de cor amarela brilhante e corpo opaco branco; com a expressão “FTY0.5 mg” impressa na tampa da cápsula com tinta preta e duas bandas impressas no corpo da cápsula com tinta amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Gilenya é indicado como terapêutica única de modificação da doença na esclerose múltipla surto-remissão muito ativa para os seguintes grupos de doentes adultos e doentes pediátricos com 10 ou mais anos:

- Doentes com doença muito ativa apesar de um ciclo completo e adequado de tratamento com pelo menos uma terapêutica de modificação da doença (para exceções e informação acerca dos períodos de depuração ver secções 4.4 e 5.1).
- ou
- Doentes com esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio na ressonância magnética cerebral ou um aumento significativo da carga de lesões T2 comparativamente com uma ressonância magnética anterior recente.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência em esclerose múltipla.

Posologia

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

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

- Doentes pediátricos com peso corporal ≤ 40 kg: uma cápsula de 0,25 mg tomada, por via oral, uma vez por dia.
- Doentes pediátricos com peso corporal >40 kg: uma cápsula de 0,5 mg tomada, por via oral, uma vez por dia.

Doentes pediátricos que iniciam com cápsulas de 0,25 mg e subsequentemente atingem um peso corporal estável acima de 40 kg devem ser transferidos para as cápsulas de 0,5 mg.

Ao transferir de uma dose diária de 0,25 mg para 0,5 mg, é recomendado que se repita a mesma monitorização de dose que para o início do tratamento.

Recomenda-se a repetição da monitorização de primeira toma que é feita no início do tratamento, quando o tratamento é interrompido durante:

- 1 ou mais dias durante as primeiras 2 semanas de tratamento.
- Mais de 7 dias durante as semanas 3 e 4 do tratamento.
- Mais de 2 semanas após um mês de tratamento.

Se a interrupção do tratamento tiver uma duração inferior às mencionadas acima, o tratamento deve continuar normalmente com a dose seguinte, como planeado (ver secção 4.4).

Grupos especiais

População idosa

Gilenya deve ser utilizado com precaução em doentes com idade igual ou superior a 65 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

Compromisso renal

O fingolimod não foi estudado em doentes com compromisso renal nos estudos principais de esclerose múltipla. Com base em estudos de farmacologia clínica, não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a grave.

Compromisso hepático

Gilenya não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3). Apesar de não serem necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, o início do tratamento nestes doentes deverá ser efetuado com precaução (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de fingolimod em crianças com menos de 10 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Há dados muito limitados em crianças entre 10-12 anos de idade (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Modo de administração

Este medicamento é para uso oral.

Gilenya pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

As cápsulas devem sempre ser engolidas intactas, sem serem abertas.

4.3 Contraindicações

- Síndrome de imunodeficiência.
- Doentes com risco aumentado de infeções oportunistas, incluindo doentes imunocomprometidos (incluindo doentes a fazer atualmente terapêuticas imunossupressoras ou imunocomprometidos por terapêuticas anteriores).
- Suspeita ou confirmação de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 4.4)
- Infeções ativas graves, infeções crónicas ativas (hepatite, tuberculose).
- Neoplasias ativas.
- Compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).
- Doentes que nos últimos 6 meses sofreram enfarte agudo do miocárdio (EAM), angina de peito instável, acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório (AIT), insuficiência cardíaca descompensada (que requerem tratamento em internamento), ou insuficiência cardíaca classe III/IV da New York Heart Association (NYHA) (ver secção 4.4).
- Doentes com arritmias cardíacas graves que requerem tratamento antiarritmico com medicamentos antiarrítmicos de classe Ia ou classe III (ver secção 4.4).
- Doentes com bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo grau Mobitz tipo II ou bloqueio AV de terceiro grau, ou síndrome do nódulo sinusal, se estes não utilizam um pacemaker (ver secção 4.4).
- Doentes com intervalo QTc base ≥ 500 msec (ver secção 4.4).
- Durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.4 e 4.6)
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Bradiarritmia

O início do tratamento origina uma redução transitória da frequência cardíaca e pode também estar associado a atrasos na condução auriculoventricular, incluindo a ocorrência de relatos isolados de bloqueio auriculoventricular completo, transitório, de resolução espontânea (ver secções 4.8 e 5.1).

Após a primeira dose, a diminuição da frequência cardíaca inicia-se na primeira hora, e é máxima nas primeiras 6 horas. Este efeito pós-dose persiste, ainda que normalmente mais ligeiro, nos dias seguintes e, habitualmente, vai diminuindo ao longo das semanas seguintes, com administração contínua, a frequência cardíaca média retorna até aos valores iniciais ao fim de um mês. No entanto, doentes individuais poderão não voltar aos valores de frequência cardíaca iniciais até ao final do primeiro mês. As perturbações na condução foram geralmente transitórias e assintomáticas. Normalmente não necessitaram de tratamento e resolveram-se nas primeiras 24 horas de tratamento. Se necessário, a diminuição da frequência cardíaca induzida por fingolimod pode ser revertida através da administração parentérica de atropina ou isoprenalina.

Todos os doentes devem efetuar um ECG e medição da pressão arterial antes e 6 horas após a primeira toma de Gilenya. Todos os doentes devem ser monitorizados por um período de 6 horas para deteção de sinais e sintomas de bradicardia com medição da frequência cardíaca e da pressão arterial hora a hora. É recomendada uma monitorização contínua por ECG (em tempo real) durante este período de 6 horas de tratamento.

As mesmas precauções para a primeira dose são recomendadas quando os doentes são transferidos da dose diária 0,25 mg para 0,5 mg.

Caso ocorram sintomas relacionados com bradiarritmia após a toma, deve ser iniciado um controlo clínico adequado e o doente deve ser monitorizado até à resolução dos sintomas. Se um doente necessitar de intervenção farmacológica durante a monitorização da primeira toma, deverá ser instituída monitorização durante a noite numa unidade médica e a monitorização da primeira toma deve ser repetida após a segunda toma de Gilenya.

Se a frequência cardíaca do doente ao fim do período de 6 horas for a mais baixa após a administração da primeira dose (sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo no coração pode não ter sido ainda manifestado), a monitorização deverá ser prolongada por pelo menos 2 horas e até a frequência cardíaca aumentar novamente. Adicionalmente, se após as 6 horas, a frequência cardíaca for <45 bpm em adultos, <55 bpm em doentes pediátricos com 12 anos de idade ou mais, ou <60 bpm em doentes pediátricos com 10 até menos de 12 anos de idade, ou o ECG demonstre o aparecimento de bloqueio auriculoventricular de 2º grau ou de grau superior ou o intervalo QTc ≥ 500 ms, deverá ser efetuado um prolongamento da monitorização (pelo menos monitorização durante a noite), e até à resolução dos acontecimentos. A ocorrência em qualquer altura de bloqueio auriculoventricular de 3º grau deverá conduzir a prolongamento da monitorização (pelo menos monitorização durante a noite).

Os efeitos na frequência cardíaca e na condução auriculoventricular podem ocorrer na reintrodução do tratamento com fingolimod, dependendo da duração da interrupção e do tempo decorrido desde o início do tratamento. Recomenda-se a repetição da monitorização de primeira toma que é feita no início do tratamento quando o tratamento é interrompido (ver secção 4.2).

Foram notificados casos muito raros de inversão da onda T em doentes adultos tratados com fingolimod. Em caso de inversão da onda T, o prescriptor deverá garantir que não existem quaisquer sinais ou sintomas de isquémia do miocárdio associados. Perante a suspeita de isquémia do miocárdio, é recomendado que se solicite o aconselhamento de um cardiologista.

Devido ao risco de perturbações graves do ritmo cardíaco ou bradicardia significativa, Gilenya não deverá ser administrado em doentes com bloqueio cardíaco sino-auricular, história de bradicardia sintomática, síncope recorrente ou paragem cardíaca, ou em doentes com prolongamento do intervalo QT significativo (QTc >470 ms [mulheres adultas], QTc >460 msec [criança do sexo feminino] ou >450 ms [homens adultos e crianças do sexo masculino]), hipertensão não controlada ou apneia do sono grave (ver também secção 4.3). Nestes doentes, o tratamento com Gilenya deverá ser considerado apenas se os benefícios antecipados superarem os potenciais riscos, e deve ser solicitado aconselhamento de um cardiologista antes do início do tratamento de modo a determinar a monitorização mais apropriada. No início do tratamento, é recomendado prolongamento da monitorização para, pelo menos, monitorização durante a noite (ver também secção 4.5).

O fingolimod não foi estudado em doentes com arritmias que requerem tratamento com medicamentos antiarrítmicos de classe Ia (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol). Os medicamentos antiarrítmicos de classe Ia e classe III estão associados a casos de *torsades de pointes* em doentes com bradicardia (ver secção 4.3).

A experiência com Gilenya é limitada em doentes em tratamento concomitante com betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio que promovem a diminuição da frequência cardíaca (tais como verapamilo ou diltiazem), ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos ou pilocarpina). Uma vez que o início do tratamento com fingolimod está também associado a diminuição da frequência cardíaca (ver também secção 4.8 Bradiarritmia), a administração concomitante destas substâncias durante o início do tratamento com fingolimod pode estar associada a bradicardia grave e bloqueio cardíaco. Devido ao potencial efeito aditivo na frequência cardíaca, o tratamento com Gilenya não deverá ser iniciado em doentes em tratamento concomitante com estas substâncias (ver também secção 4.5). Nestes doentes, o tratamento com Gilenya deverá ser considerado apenas se os benefícios antecipados superarem os potenciais riscos. Se o tratamento com Gilenya for considerado, deverá ser solicitado aconselhamento de um cardiologista acerca da substituição para medicamentos que não diminuam a frequência cardíaca antes do início do tratamento. Caso o tratamento que diminui a frequência cardíaca não possa ser interrompido, deverá ser solicitado aconselhamento de um cardiologista de modo a determinar a monitorização mais apropriada para a primeira toma. É recomendado prolongamento da monitorização para, pelo menos, monitorização durante a noite (ver também secção 4.5).

Intervalo QT

Num estudo de intervalo QT exaustivo para as doses de 1,25 ou 2,5 mg de fingolimod no estado estacionário, quando ainda estava presente um efeito cronotrópico negativo do fingolimod, o tratamento com fingolimod originou um prolongamento do QTcI, com limite superior do intervalo de confiança de 90%, $\leq 13,0$ ms. Não existe uma relação de dose-resposta ou exposição-resposta do fingolimod e do prolongamento do QTcI. Não existe um sinal consistente do aumento da incidência de valores extremos do QTcI, quer em termos absolutos quer nas variações a partir dos valores iniciais, associado ao tratamento com fingolimod.

A relevância clínica desta descoberta é desconhecida. Em estudos de esclerose múltipla, não foram observados efeitos clinicamente relevantes no prolongamento do intervalo QTc, embora doentes com risco de prolongamento do intervalo QT não tenham sido incluídos nos estudos clínicos.

Os medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc devem ser evitados em doentes com fatores de risco relevantes, como por exemplo, hipocaliemia ou prolongamento QT congénito.

Efeitos imunossupressores

O fingolimod tem um efeito imunossupressor que predispõe os doentes para um risco de infeção, incluindo infeções oportunistas que podem ser fatais, e aumenta o risco de desenvolver linfomas e outras neoplasias, particularmente a nível cutâneo. Os médicos devem monitorizar cuidadosamente os doentes, especialmente aqueles com condições concomitantes ou fatores conhecidos, tais como terapêutica imunossupressora prévia. Em caso de suspeita deste risco deve ser considerada pelo médico a descontinuação do tratamento com base numa avaliação caso-a-caso (ver também secção 4.4 “Infeções” e “Neoplasias cutâneas” e secção 4.8 “Linfomas”).

Infeções

A principal propriedade farmacodinâmica de fingolimod é uma redução dose-dependente da contagem de linfócitos periféricos para 20-30% dos valores iniciais. Este facto ocorre devido ao sequestro reversível de linfócitos nos tecidos linfáticos (ver secção 5.1).

Antes do início do tratamento com Gilenya, deverá estar disponível um hemograma recente (isto é, com menos de 6 meses ou após descontinuação do tratamento prévio). Durante o tratamento é também recomendada uma avaliação periódica do hemograma, aos 3 meses e pelo menos anualmente após essa data, e em caso de sinais de infeção. Uma vez confirmada, uma contagem linfocitária absoluta $<0,2 \times 10^9/l$ deverá conduzir à interrupção do tratamento até recuperação, uma vez que nos ensaios clínicos o tratamento com fingolimod foi interrompido em doentes com contagem linfocitária absoluta $<0,2 \times 10^9/l$.

O início do tratamento com Gilenya deve ser adiado em doentes com infeção ativa grave até à sua resolução.

Os efeitos de Gilenya no sistema imunitário podem aumentar o risco de infeções, incluindo infeções oportunistas (ver secção 4.8). Devem ser utilizadas estratégias eficazes de diagnóstico e terapêutica em doentes com sintomas de infeção durante o tratamento. Ao avaliar um doente com uma suspeita de infeção que pode ser grave, deve ser considerada referenciação para um médico com experiência no tratamento de infeções. Os doentes devem ser instruídos a comunicar sintomas de infeção ao seu médico durante o tratamento.

A interrupção da administração de Gilenya deve ser considerada caso o doente desenvolva uma infeção grave, devendo ser avaliado o risco-benefício antes do reinício do tratamento.

A eliminação do fingolimod após a descontinuação do tratamento pode demorar até 2 meses e, durante este período, deve ser continuada a vigilância para infeções. Os doentes devem ser instruídos a notificar sintomas de infeção até 2 meses após a descontinuação do tratamento com fingolimod.

Infeção herpética viral

Ocorreram casos graves com risco de vida e, por vezes fatais, de encefalite, meningite ou meningoencefalite causados pelos vírus herpes simples e varicela zoster em qualquer altura durante o tratamento. Se ocorrer encefalite herpética, meningite ou meningoencefalite Gilenya deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento apropriado para a respetiva infeção.

Os doentes necessitam de ser avaliados quanto à sua imunidade à varicela antes de iniciarem o tratamento com Gilenya. É recomendado que os doentes sem história clínica de varicela confirmada por um profissional de saúde ou sem documentação de um ciclo completo de vacinação com a vacina da varicela sejam avaliados para determinação de anticorpos para o vírus varicela zoster (VVZ) antes do início do tratamento com fingolimod. É recomendado um ciclo completo de vacinação com a vacina da varicela em doentes com anticorpos negativos antes do início do tratamento com Gilenya (ver secção 4.8). O início do tratamento com fingolimod deve ser adiado por 1 mês para que ocorra o efeito total da vacinação.

Meningite criptocócica

Na experiência pós-comercialização foram notificados casos de meningite criptocócica (uma infeção fúngica), por vezes fatal, após aproximadamente 2-3 anos de tratamento, embora uma relação exata com a duração do tratamento seja desconhecida (ver secção 4.8). Os doentes com sintomas e sinais compatíveis com meningite criptocócica (por exemplo, dor de cabeça acompanhada de alterações mentais como confusão, alucinações, e/ou alterações de personalidade) devem ser sujeitos a uma rápida avaliação diagnóstica. Se a meningite criptocócica for diagnosticada, fingolimod deve ser suspenso e deve ser iniciado tratamento adequado. Caso se justifique o reinício de fingolimod, deve ser realizada uma consulta multidisciplinar (ou seja, com um especialista em doenças infecciosas).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Após autorização de introdução no mercado foi notificada LMP com o tratamento com fingolimod (ver secção 4.8). LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John Cunningham (VJC), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. A maioria dos casos de LMP ocorreram após 2 ou mais anos de tratamento com fingolimod. Em adição à duração da exposição ao fingolimod, outros potenciais fatores de risco para a LMP incluem terapêutica prévia com imunossuppressores ou imunomoduladores, e/ou linfopenia grave ($<0,5 \times 10^9/l$). Doentes com risco aumentado devem ser monitorizados de perto para quaisquer sinais ou sintomas de LMP. A LMP pode apenas ocorrer na presença de uma infecção pelo VJC. Caso seja realizada uma análise ao VJC, deve ser tido em conta que a influência de linfopenia na precisão da análise de determinação dos anticorpos anti-VJC não foi estudada em doentes tratados com fingolimod. Uma análise de determinação do anticorpo anti-VJC negativa não exclui a possibilidade de uma infecção subsequente pelo VJC. Antes de iniciar o tratamento com fingolimod deve estar disponível uma ressonância magnética inicial (normalmente dentro de 3 meses) como referência. Durante a ressonância magnética de rotina (conforme as recomendações nacionais e locais), os médicos devem estar atentos a lesões sugestivas de LMP. Indícios na ressonância magnética podem ser aparentes antes dos sinais ou sintomas clínicos. Ressonâncias magnéticas anuais podem ser consideradas como parte da vigilância adicional especialmente em doentes em risco aumentado de desenvolver LMP. Foram notificados casos de LMP assintomática baseados em indícios na ressonância magnética e ADN JCV positivo no fluido cerebrospinal em doentes tratados com fingolimod. Em caso de suspeita de LMP, deve ser realizada, de imediato, uma ressonância magnética por motivos de diagnóstico e o tratamento com fingolimod deve ser suspenso até ser excluída a LMP. Em caso de confirmação da LMP, o tratamento com fingolimod deve ser permanentemente descontinuado (ver também secção 4.3).

Foi notificada síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) em doentes tratados com moduladores do recetor da esfingosina 1-fosfato (S1P), incluindo fingolimod, que desenvolveram LMP e subsequentemente descontinuaram o tratamento. A SIRI apresenta-se como um declínio clínico na condição do doente que pode ser rápido, pode levar a complicações neurológicas graves ou morte, e é frequentemente associada a alterações características na ressonância magnética. O tempo até apresentação de SIRI em doentes com LMP foi geralmente de semanas a meses após a descontinuação do modulador do recetor S1P. Deve ser realizada monitorização para o desenvolvimento de SIRI e tratamento apropriado da inflamação associada.

Vírus do papiloma humano

Na experiência pós-comercialização foram notificadas, sob tratamento com fingolimod, infeções pelo vírus do papiloma humano (VPH), incluído papiloma, displasia, verrugas e cancro relacionado com o VPH (ver secção 4.8). Devido às propriedades imunossupressoras de fingolimod, deve ser considerada vacinação contra o VPH antes do início do tratamento com fingolimod tendo em conta as recomendações da vacinação. Monitorização para o cancro, incluindo o teste de Papanicolaou, é recomendada como padrão de tratamento.

Edema macular

0,5% dos doentes tratados com fingolimod 0,5 mg apresentaram edema macular com ou sem sintomas visuais, predominantemente nos primeiros 3-4 meses de tratamento (ver secção 4.8). É recomendada uma avaliação oftalmológica 3-4 meses após o início do tratamento. Se os doentes apresentarem distúrbios visuais durante o tratamento, deverá ser efetuada uma avaliação dos fundos oculares, incluindo a mácula.

Os doentes com história clínica de uveíte e os doentes com diabetes *mellitus* têm um risco aumentado de edema macular (ver secção 4.8). O fingolimod não foi estudado em doentes com esclerose múltipla e diabetes *mellitus* concomitante. É recomendada uma avaliação oftalmológica em doentes com esclerose múltipla e diabetes *mellitus* ou história de uveíte antes do início do tratamento e avaliações de acompanhamento durante o tratamento.

Não foi avaliada a continuação de fingolimod em doentes com edema macular. Recomenda-se que o tratamento com Gilenya seja descontinuado em doentes que desenvolvam edema macular. A decisão acerca do reinício ou não do tratamento com Gilenya após resolução do edema macular tem de ter em consideração os potenciais benefícios e riscos para cada doente.

Lesão hepática

Foram notificados em doentes com esclerose múltipla tratados com fingolimod o aumento de enzimas hepáticas, em particular da alanina aminotransaminase (ALT) mas também da gama glutamiltransferase (GGT) e da aspartato transaminase (AST). Também foram notificados alguns casos de insuficiência hepática que necessitaram de transplante hepático e também casos de lesão hepática clinicamente significativa. Sinais de lesão hepática incluindo enzimas hepáticas séricas marcadamente aumentadas e bilirrubina total aumentada ocorreram tão cedo como 10 dias após a primeira dose e foram também notificadas após utilização prolongada. Em ensaios clínicos, ocorreram aumentos 3 vezes ou superiores do limite superior ao normal (LSN) dos níveis de ALT em 8,0% dos doentes adultos tratados com fingolimod 0,5 mg comparativamente a 1,9% dos doentes tratados com placebo. Ocorreram aumentos 5 vezes superiores ao LSN em 1,8% dos doentes tratados com fingolimod e 0,9% nos doentes tratados com placebo. Em ensaios clínicos, o fingolimod foi descontinuado se o aumento foi 5 vezes superior ao LSN. Em alguns doentes ocorreram aumentos recorrentes de transaminases hepáticas com a reexposição ao medicamento, sustentando uma relação com o fingolimod. 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 descontinuação do tratamento com fingolimod.

O fingolimod não foi estudado em doentes com lesões hepáticas graves pré-existentes (classe C de Child-Pugh) e não deve ser administrado nestes doentes (ver secção 4.3).

Devido às propriedades imunossupressoras do fingolimod, o início do tratamento deverá ser adiado em doentes com hepatite viral ativa até à sua resolução.

Antes do início do tratamento, deverão estar disponíveis os níveis de transaminase e bilirrubina recentes (isto é, dos últimos 6 meses). Na ausência de sintomas clínicos, as transaminases hepáticas e bilirrubina sérica devem ser monitorizadas nos meses 1, 3, 6, 9 e 12 da terapêutica e periodicamente após essa data até 2 meses após a descontinuação de Gilenya. Na ausência de sintomas clínicos, se as transaminases hepáticas forem superiores a 3 mas inferiores a 5 vezes o LSN sem aumento na bilirrubina sérica, deve ser instituída monitorização mais frequente incluindo medição da bilirrubina sérica e fosfatase alcalina (FA) para determinar se ocorrem aumentos adicionais de modo a discernir se está presente uma etiologia alternativa para a disfunção hepática. Se as transaminases hepáticas forem pelo menos 5 vezes o LSN ou pelo menos 3 vezes o LSN associado a um aumento da bilirrubina sérica, Gilenya deve ser descontinuado. Deve-se continuar a monitorização hepática. Se os níveis séricos regressarem ao normal (incluindo se uma causa alternativa de disfunção hepática for descoberta), o tratamento com Gilenya pode ser retomado com base numa avaliação cuidada do risco benefício para o doente.

Os doentes que desenvolvem sintomas sugestivos de disfunção hepática, tais como náusea inexplicável, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia, ou icterícia e/ou urina escura, deverão fazer rapidamente análises às enzimas hepáticas e bilirrubina e o tratamento deverá ser descontinuado caso se confirme lesão hepática significativa. O tratamento não deve ser retomado a não ser que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa plausível para os sinais e sintomas de lesão hepática.

Apesar de não existirem dados para estabelecer que os doentes com doença hepática pré-existente têm um risco aumentado de desenvolverem níveis elevados nos testes de função hepática quando estão a tomar Gilenya, deverá ser tomada precaução na administração de Gilenya em doentes com história de doença hepática significativa.

Efeitos na pressão arterial

Os doentes com hipertensão não controlada por medicamentos foram excluídos da participação nos ensaios clínicos antes da comercialização, pelo que é indicada precaução especial se os doentes com hipertensão não controlada forem tratados com Gilenya.

Em ensaios clínicos de esclerose múltipla, doentes tratados com fingolimod 0,5 mg tiveram um aumento médio de aproximadamente 3 mmHg na pressão sistólica e aproximadamente 1 mmHg na pressão diastólica, detetada aproximadamente 1 mês após o início do tratamento, e persistindo com a continuação do tratamento. Num estudo de dois anos controlado por placebo, a hipertensão foi notificada como um acontecimento adverso em 6,5% dos doentes tratados com fingolimod 0,5 mg e em 3,3% dos doentes tratados com placebo. Por este motivo, a pressão arterial deverá ser monitorizada regularmente durante o tratamento.

Efeitos respiratórios

Foram observadas pequenas reduções dependentes da dose nos valores de volume expiratório forçado ao primeiro segundo (FEV₁) e na capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), com início no 1º mês e permanecendo estáveis após essa data durante o tratamento com fingolimod. Gilenya deverá ser administrado com precaução em doentes com doença respiratória grave, fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crónica (ver secção 4.8).

Síndrome de encefalopatia posterior reversível

Foram também notificados casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) com doses de 0,5 mg quer em ensaios clínicos quer em pós-comercialização (ver secção 4.8). Os sintomas notificados incluem cefaleia grave de início súbito, náuseas, vômitos, alteração do estado mental, distúrbios visuais e convulsões. Os sintomas de PRES são normalmente reversíveis mas podem evoluir para acidente vascular cerebral isquémico ou hemorragia cerebral. O atraso no diagnóstico e tratamento podem originar sequelas neurológicas permanentes. Se se suspeita de PRES, Gilenya deve ser descontinuado.

Tratamento anterior com imunossuppressores ou terapêuticas imunomoduladoras

Não existem estudos efetuados para avaliar a eficácia e segurança de fingolimod aquando da transferência de doentes em tratamento com teriflunomida, fumarato de dimetilo ou alemtuzumab para Gilenya. Ao transferir doentes em tratamento com outra terapêutica de modificação da doença para Gilenya, a semivida de eliminação e o modo de ação da outra terapêutica têm de ser considerados de modo a evitar um efeito imunológico aditivo enquanto ao mesmo tempo minimizando o risco de reativação da doença. Um hemograma completo é recomendado antes de iniciar Gilenya para garantir que os efeitos imunológicos da terapêutica prévia (por exemplo citopenia) estão resolvidos.

Gilenya geralmente pode ser iniciado imediatamente após a descontinuação do tratamento com interferão ou acetato de glatirâmico.

Para o fumarato de dimetilo, o período de depuração deverá ser suficiente para o hemograma completo recuperar antes de iniciar o tratamento com Gilenya.

Devido à prolongada semivida de eliminação do natalizumab, a eliminação normalmente prolonga-se até 2-3 meses após a descontinuação. A teriflunomida também é eliminada lentamente do plasma. Sem um procedimento de eliminação acelerada, a depuração de teriflunomida do plasma poderá levar entre alguns meses até 2 anos. É recomendado um procedimento de eliminação acelerada, como descrito no Resumo das Características do Medicamento de teriflunomida ou, alternativamente, um período de depuração não inferior a 3,5 meses. É necessária precaução relativamente aos potenciais efeitos imunológicos aquando da transferência de doentes de natalizumab ou teriflunomida para Gilenya.

O alemtuzumab tem efeitos imunossupressores profundos e prolongados. Uma vez que a duração atual destes efeitos é desconhecida, não é recomendado o início do tratamento com Gilenya após alemtuzumab a menos que os benefícios de tal tratamento superem claramente os riscos para o doente individual.

A decisão de utilização de tratamento concomitante prolongado com corticosteroides deve ser tomada após uma análise cuidadosa.

Administração concomitante com indutores potentes do CYP450

A combinação de fingolimod com indutores potentes do CYP450 deverá ser utilizada com precaução. A administração concomitante com erva de S. João não é recomendada (ver secção 4.5).

Neoplasias

Neoplasias cutâneas

Foram notificados carcinoma basocelular (CBC) e outras neoplasias cutâneas, incluindo melanoma maligno, carcinoma das células escamosas, sarcoma de Kaposi e carcinoma das células de Merkel, em doentes tratados com Gilenya (ver secção 4.8). É necessária vigilância para lesões cutâneas e é recomendada uma avaliação médica da pele no início do tratamento, e depois a cada 6 a 12 meses tendo em consideração a avaliação clínica. O doente deverá ser referenciado para um dermatologista caso sejam detetadas lesões suspeitas.

Uma vez que existe um potencial risco de crescimentos cutâneos malignos, os doentes tratados com fingolimod devem ser avisados sobre a exposição solar sem proteção. Estes doentes não devem receber concomitantemente fototerapia com radiação UV-B ou fotoquimioterapia PUVA.

Linfomas

Ocorreram casos de linfoma em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização (ver secção 4.8). Os casos notificados foram heterogéneos em natureza, principalmente linfoma não Hodgkin, incluindo linfomas das células B e T. Foram observados casos de linfoma cutâneo das células T (micose fungoide). Também foi observado um caso fatal de linfoma das células B positivo para o vírus Epstein-Barr (EBV). Em caso de suspeita de linfoma, o tratamento deve ser descontinuado.

Mulheres com potencial para engravidar

Devido ao risco para o feto, fingolimod é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. Antes do início do tratamento, mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas deste risco para o feto, devem ter um teste de gravidez com resultado negativo e devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 2 meses após a descontinuação do tratamento (ver secções 4.3 e 4.6 e a informação incluída no Conjunto de Informação Médica).

Lesões tumefativas

Na experiência pós-comercialização foram reportados casos raros de lesões tumefativas associadas a surtos de esclerose múltipla. Em caso de surtos graves, deve ser realizada uma ressonância magnética para excluir lesões tumefativas. A descontinuação do tratamento deve ser considerada pelo médico com base numa avaliação caso-a-caso tendo em conta os benefícios e riscos individuais.

Regresso da atividade da doença (*rebound*) após descontinuação do tratamento

Na experiência pós-comercialização foi raramente observada exacerbação grave da doença em alguns doentes ao interromper o tratamento com fingolimod. Isto tem sido observado geralmente dentro de 12 semanas após interromper fingolimod, mas também foi notificado até 24 semanas após descontinuação de fingolimod. É indicada precaução ao interromper o tratamento com fingolimod. Se a descontinuação de fingolimod é considerada necessária, a possibilidade de recorrência de atividade excecionalmente elevada da doença deve ser considerada e os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas relevantes e tratamento apropriado deve ser iniciado como necessário (ver “Interrupção do tratamento” abaixo).

Interrupção do tratamento

Se for tomada a decisão de interromper o tratamento com Gilenya, serão necessárias 6 semanas de intervalo sem tratamento, baseadas na semivida do fármaco, para eliminar o fingolimod da circulação sanguínea (ver secção 5.2). A contagem de linfócitos regressa progressivamente aos níveis iniciais cerca de 1-2 meses após a interrupção do tratamento na maioria dos doentes (ver secção 5.1) ainda que a recuperação completa possa demorar significativamente mais em alguns doentes. Iniciar outros tratamentos durante este intervalo resulta na exposição concomitante ao fingolimod. A administração de imunossuppressores logo após a descontinuação de Gilenya pode originar um efeito aditivo no sistema imunitário pelo que deve ser tomada precaução.

Após interrupção de fingolimod no contexto de LMP, é recomendado monitorizar os doentes para o desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (LMP-SIRI) (ver “Leucoencefalopatia multifocal progressiva” acima).

É indicada precaução ao interromper o tratamento com fingolimod devido ao risco de *rebound* (ver “Regresso da atividade da doença (*rebound*) após descontinuação do tratamento” acima). Caso a descontinuação de Gilenya seja considerada necessária, os doentes devem ser monitorizados durante este tempo para sinais de possível *rebound*.

Interferência com testes serológicos

A contagem de linfócitos no sangue periférico não pode ser utilizada para avaliar o estado linfocitário de um doente tratado com Gilenya, uma vez que o fingolimod diminui a contagem de linfócitos na corrente sanguínea através da redistribuição em órgãos linfáticos secundários. Os testes laboratoriais que envolvem a utilização de células mononucleares circulantes necessitam de volumes de sangue superiores devido à redução do número de linfócitos circulantes.

População pediátrica

O perfil de segurança em doentes pediátricos é similar ao dos adultos e as advertências e precauções especiais de utilização para adultos aplicam-se, portanto, também aos doentes pediátricos.

Em particular, ao prescrever Gilenya para doentes pediátricos deve notar-se o seguinte:

- Devem seguir-se as precauções aquando da primeira toma (ver “Bradiarritmia” acima). São recomendadas as mesmas precauções que para a primeira dose quando os doentes são transferidos da dose diária 0,25 mg para 0,5 mg.
- No ensaio pediátrico controlado D2311 foram notificados, com uma incidência superior em doentes tratados com fingolimod em comparação com doentes tratados com interferão beta-1a, casos de convulsões, ansiedade, estado depressivo e depressão. É necessária precaução neste subgrupo de população (ver “População pediátrica” na secção 4.8).

- Aumentos ligeiros e isolados da bilirrubina foram notados em doentes pediátricos com Gilenya.
- Recomenda-se que os doentes pediátricos completem todas as imunizações de acordo com as recomendações atuais antes de iniciar o tratamento com Gilenya (ver “Infeções” acima).
- Existem dados muito limitados em crianças entre os 10-12 anos de idade, com menos de 40 kg ou na Escala de Tanner <2 (ver secções 4.8 e 5.1). É necessária precaução nestes subgrupos devido ao conhecimento muito limitado disponível do ensaio clínico.
- Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em populações pediátricas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Terapêuticas imunomoduladoras, imunossupressoras e antineoplásicas

Não devem ser administradas conjuntamente terapêuticas imunomoduladoras, imunossupressoras e antineoplásicas devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário (ver secções 4.3 e 4.4).

Deve ser tomada precaução na transição de doentes de tratamentos de longa ação com efeitos imunitários, tais como natalizumab, teriflunomida ou mitoxantrona (ver secção 4.4). Em ensaios clínicos de esclerose múltipla, o tratamento concomitante de surtos com um regime de curta duração com corticosteroides não esteve associado a uma taxa aumentada de infeções.

Vacinação

A vacinação pode ser menos eficaz até dois meses após o tratamento com Gilenya. Deve ser evitada a utilização de vacinas vivas atenuadas devido ao risco de infeções (ver secções 4.4 e 4.8).

Substâncias indutoras de bradicardia

O fingolimod foi estudado em combinação com o atenolol e o diltiazem. Quando o fingolimod foi administrado com atenolol num estudo de interação em voluntários saudáveis, ocorreu uma redução adicional de 15% da frequência cardíaca no início de tratamento com fingolimod, um efeito que não ocorre com o diltiazem. O tratamento com Gilenya não deve ser iniciado em doentes tratados com betabloqueadores, ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca, tais como antiarrítmicos de classe Ia e III, bloqueadores dos canais de cálcio (tais como verapamilo ou diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos ou pilocarpina devido aos potenciais efeitos aditivos na frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.8). Se o tratamento com Gilenya for considerado em tais doentes, deverá ser solicitado aconselhamento de um cardiologista acerca da substituição para medicamentos que não diminuam a frequência cardíaca ou monitorização mais apropriada para o início do tratamento. É recomendado, pelo menos, monitorização durante a noite caso o tratamento com medicamentos que diminuem a frequência cardíaca não possa ser interrompido.

Interações farmacocinéticas de outras substâncias com fingolimod

O fingolimod é metabolizado maioritariamente pelo CYP4F2. Outras enzimas como CYP3A4 também contribuem para o seu metabolismo, especialmente no caso de forte indução do CYP3A4. Não é expectável que inibidores potentes das proteínas transportadoras influenciem a disposição do fingolimod. A administração concomitante de fingolimod com cetoconazol resultou num aumento de 1,7 vezes da exposição de fingolimod e fosfato de fingolimod (AUC) por inibição do CYP4F2. Deverá ser tomada precaução com substâncias que podem inibir o CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, alguns macrólidos tais como claritromicina ou telitromicina).

A administração concomitante de carbamazepina 600 mg duas vezes ao dia no estado estacionário e uma dose única de fingolimod 2 mg reduziram a AUC de fingolimod e o seu metabolito em aproximadamente 40%. Outros indutores potentes da enzima CYP3A4, como por exemplo rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz e Erva de S. João, podem reduzir a AUC do fingolimod e do seu metabolito pelo menos até esse ponto. Como isso poderia prejudicar a eficácia, a administração concomitante deverá ser utilizada com precaução. Porém não é recomendada a administração concomitante com a Erva de S. João (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas de fingolimod com outras substâncias

É pouco provável que fingolimod interaja com substâncias eliminadas maioritariamente pelas enzimas do CYP450 ou por substratos das proteínas transportadoras principais.

A administração concomitante de fingolimod com ciclosporina não alterou a exposição da ciclosporina ou do fingolimod. Portanto, não é expectável que fingolimod altere a farmacocinética de medicamentos que são substratos do CYP3A4.

A administração concomitante de fingolimod com contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel) não alterou a exposição dos contraceptivos orais. Não foram efetuados estudos de interação com contraceptivos orais contendo outros progestagénios, porém não é esperado um efeito do fingolimod na sua exposição.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina

Fingolimod é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.3). Por este motivo, antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, deve estar disponível um teste de gravidez com resultado negativo e deve ser dado aconselhamento relativo ao risco grave para o feto. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 2 meses após descontinuação de Gilenya, uma vez que fingolimod demora cerca de 2 meses a ser eliminado após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

Medidas específicas estão também incluídas no Conjunto de Informação Médica. Estas medidas devem ser implementadas antes de fingolimod ser prescrito a doentes do sexo feminino e durante o tratamento.

Ao interromper o tratamento com fingolimod para planeamento de uma gravidez deve ser considerado o possível regresso da atividade da doença (ver secção 4.4).

Gravidez

Com base na experiência humana, os dados pós-comercialização sugerem que a utilização de fingolimod está associada com um aumento em duas vezes do risco de malformações congénitas principais quando administrado durante a gravidez em comparação com a taxa observada na população geral (2-3%; EUROCAT).

As seguintes malformações principais foram notificadas mais frequentemente:

- Doenças cardíacas congénitas tais como defeitos do septo auricular e ventricular, tetralogia de Fallot
- Anomalias renais
- Anomalias musculoesqueléticas

Não existem dados sobre os efeitos do fingolimod durante o trabalho de parto e durante o parto.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva incluindo perda do feto e malformações dos órgãos, principalmente *truncus arteriosus* persistente e defeito do septo interventricular (ver secção 5.3). Além disso, o recetor afetado pelo fingolimod (recetor esfingosina-1-fosfato) é conhecido por estar envolvido na formação vascular durante a embriogénese.

Consequentemente, fingolimod é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Fingolimod deve ser interrompido 2 meses antes de planear uma gravidez (ver secção 4.4). Se uma mulher engravidar durante o tratamento, fingolimod deve ser descontinuado. Deve ser dado aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos prejudiciais para o feto associado com o tratamento e devem ser realizados exames de ultrassonografia.

Amamentação

Durante o aleitamento, o fingolimod é excretado no leite de animais tratados (ver secção 5.3). As mulheres tratadas com Gilenya não devem amamentar devido ao potencial de fingolimod para reações adversas graves em lactentes.

Fertilidade

Os dados provenientes dos ensaios pré-clínicos não sugerem que o fingolimod esteja associado a um aumento do risco de diminuição da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de fingolimod sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

No entanto, podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou sonolência no início do tratamento. Recomenda-se que os doentes sejam observados por um período de 6 horas ao iniciar Gilenya (ver secção 4.4, Bradiarritmia).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) na dose de 0,5 mg foram cefaleias (24,5%), aumento das enzimas hepáticas (15,2%), diarreia (12,6%), tosse (12,3%), gripe (11,4%), sinusite (10,9%) e lombalgia (10,0%).

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização através de notificação espontânea de casos ou casos da literatura estão incluídas em baixo. As frequências são definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Gripe Sinusite
Frequentes:	Infeções víricas do tipo herpético Bronquite Tinha versicolor
Pouco frequentes:	Pneumonia
Desconhecido:	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)** Infeções criptocócicas**
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	
Frequentes:	Carcinoma basocelular
Pouco frequentes:	Melanoma maligno****
Raros:	Linfoma*** Carcinoma das células escamosas****
Muito raros:	Sarcoma de Kaposi*****
Desconhecido	Carcinoma das células de Merkel***
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes:	Linfopenia Leucopenia
Pouco frequentes:	Trombocitopenia
Desconhecido:	Anemia hemolítica autoimune*** Edema periférico***
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecido:	Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária e angioedema após o início do tratamento*** Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI)**
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	Depressão
Pouco frequentes:	Estado depressivo
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias
Frequentes:	Tonturas Enxaqueca
Pouco frequentes:	Convulsão
Raros:	Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)*
Desconhecido:	Exacerbação grave da doença após descontinuação de fingolimod***

Afeções oculares	
Frequentes:	Visão embaçada
Pouco frequentes:	Edema macular
Cardiopatias	
Frequentes:	Bradicardia Bloqueio auriculoventricular
Muito raros:	Inversão da onda T***
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Tosse
Frequentes:	Dispneia
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia
Pouco frequentes:	Náuseas***
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido:	Insuficiência hepática aguda***
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Eczema Alopecia Prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Lombalgia
Frequentes:	Mialgia Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes:	Astenia
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Aumento das enzimas hepáticas (aumento de alanina transferase, gama glutamiltransferase, aspartato transaminase)
Frequentes:	Peso diminuído*** Aumento dos níveis de triglicéridos no sangue
Pouco frequentes:	Diminuição da contagem de neutrófilos
<p>* A categoria da frequência baseia-se numa exposição estimada de aproximadamente 10 000 doentes com fingolimod em todos os ensaios clínicos.</p> <p>** LMP, SIRI e infeções criptocócicas (incluindo casos de meningite criptocócica) têm sido notificadas na experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).</p> <p>*** Reações adversas de notificações espontâneas e literatura</p> <p>**** A categoria da frequência e avaliação do risco baseiam-se na exposição estimada a fingolimod 0,5 mg em mais de 24 000 doentes em todos os ensaios clínicos.</p>	

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções

Em ensaios clínicos de esclerose múltipla, a taxa global de infeções (65,1%) com a dose de 0,5 mg foi semelhante ao placebo. Porém, as infeções do trato respiratório inferior, principalmente bronquite e, em menor número, infeção por herpes e pneumonia foram mais frequentes em doentes tratados com fingolimod. Foram notificados alguns casos de infeção disseminada por herpes, incluindo casos fatais, mesmo na dose de 0,5 mg.

Na experiência pós-comercialização foram notificados casos, alguns dos quais foram fatais, de infeções com agentes patogénicos oportunistas, tais como virais (por exemplo, por vírus varicella zoster [VZV], por vírus John Cunningham [JCV] causando Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, por vírus herpes simplex [VHS]), fúngicas (por exemplo, por criptococos incluindo meningite criptocócica) ou bacterianas (por exemplo, por micobactérias atípicas) (ver secção 4.4).

Na experiência pós-comercialização foram notificadas, sob tratamento com fingolimod, infecções pelo vírus do papiloma humano (VPH), incluído papiloma, displasia, verrugas e cancro relacionado com o VPH (ver secção 4.8). Devido às propriedades imunossupressoras de fingolimod, deve ser considerada vacinação contra o VPH antes do início do tratamento com fingolimod tendo em conta as recomendações da vacinação. Monitorização para o cancro, incluindo o teste de Papanicolaou, é recomendada como padrão de tratamento.

Edema macular

Em estudos clínicos de esclerose múltipla, o edema macular ocorreu em 0,5% dos doentes tratados com a dose recomendada de 0,5 mg e em 1,1% dos doentes tratados com a dose mais elevada de 1,25 mg. A maioria dos casos ocorreu nos primeiros 3-4 meses do tratamento. Alguns doentes apresentaram visão embaçada ou diminuição da acuidade visual, mas outros foram assintomáticos e diagnosticados apenas nos exames oftalmológicos de rotina. O edema macular geralmente melhorou ou resolveu-se espontaneamente após a descontinuação de fingolimod. Não foi avaliado o risco de recorrência após reexposição.

A incidência de edema macular é mais elevada em doentes com esclerose múltipla com história clínica de uveíte (17% com história clínica de uveíte vs. 0,6% sem história clínica de uveíte). Gilenya não foi estudado em doentes com esclerose múltipla e diabetes *mellitus*, uma doença associada a um risco acrescido de edema macular (ver secção 4.4). Em ensaios clínicos de transplante renal, nos quais doentes com diabetes *mellitus* foram incluídos, o tratamento com fingolimod 2,5 mg e 5 mg resultou num aumento 2 vezes superior na incidência de edema macular.

Bradiarritmia

O início do tratamento origina uma diminuição transitória da frequência cardíaca e pode estar também associado a atrasos na condução auriculoventricular. Em ensaios clínicos de esclerose múltipla, o decréscimo máximo da frequência cardíaca foi detetado durante as 6 horas após o início do tratamento, com diminuição da frequência cardíaca média de 12-13 batimentos por minuto com fingolimod 0,5 mg. Foi raramente observada uma frequência cardíaca inferior a 40 batimentos por minuto em adultos, e inferior a 50 batimentos por minuto em doentes pediátricos tratados com fingolimod 0,5 mg. A frequência cardíaca média retornou até aos valores iniciais 1 mês após o início do tratamento crónico. A bradicardia foi geralmente assintomática mas alguns doentes apresentaram sintomas ligeiros a moderados, incluindo hipotensão, tonturas, fadiga e/ou palpitações, as quais desapareceram 24 horas após o início do tratamento (ver também secções 4.4 e 5.1).

Em ensaios clínicos de esclerose múltipla, foi detetado bloqueio auriculoventricular de primeiro grau (prolongamento do intervalo de frequência cardíaca no ECG) após o início do tratamento em doentes adultos e pediátricos. Em ensaios clínicos com adultos ocorreu em 4,7% dos doentes tratados com fingolimod 0,5 mg, em 2,8% dos doentes tratados com interferão beta-1a administrado por via intramuscular e em 1,6% dos doentes que receberam placebo. Foi detetado bloqueio auriculoventricular de segundo grau em menos de 0,2% dos doentes adultos tratados com fingolimod 0,5 mg. Durante a experiência após a comercialização, observaram-se relatos isolados de bloqueio auriculoventricular completo, transitório de resolução espontânea observados após a primeira toma de Gilenya durante o período de monitorização de 6 horas. Os doentes recuperaram espontaneamente. As anomalias na condução observadas em ensaios clínicos e após comercialização foram transitórias, assintomáticas e desapareceram nas primeiras 24 horas após o início do tratamento. Apesar da maioria dos doentes não ter necessitado de intervenção médica, foi administrada isoprenalina a um doente tratado com fingolimod 0,5 mg para bloqueio auriculoventricular de segundo grau assintomático Mobitz I.

Durante a experiência após comercialização, ocorreram acontecimentos isolados com início diferido, incluindo assístole transitória e morte inexplicada, durante as 24 horas após a primeira toma. Estes casos foram confundidos por medicação concomitante e/ou doença pré-existente. A relação de tais acontecimentos com Gilenya é incerta.

Pressão arterial

Em ensaios clínicos de esclerose múltipla, fingolimod 0,5 mg foi associado a um aumento médio de aproximadamente 3 mmHg na pressão arterial sistólica e aproximadamente 1 mmHg na pressão arterial diastólica, manifestado cerca de 1 mês após o início do tratamento. Este aumento persistiu com a continuação do tratamento. Foi notificada hipertensão em 6,5% dos doentes tratados com fingolimod 0,5 mg e em 3,3% dos doentes que receberam placebo. Durante a experiência após comercialização, foram notificados casos de hipertensão durante o primeiro mês de tratamento e durante o primeiro dia de tratamento que poderá requerer tratamento com medicamentos anti-hipertensores ou descontinuação de Gilenya (ver também secção 4.4, Efeitos na pressão arterial).

Função hepática

Foi notificado o aumento de enzimas hepáticas em doentes adultos e pediátricos com esclerose múltipla tratados com Gilenya. Em ensaios clínicos 8,0% e 1,8% dos doentes adultos tratados com fingolimod 0,5 mg tiveram um aumento assintomático dos níveis de ALT ≥ 3 x LSN (limite superior ao normal) e ≥ 5 x LSN, respetivamente. Ocorreu um aumento recorrente dos níveis de transaminases hepáticas após reexposição em alguns doentes, sustentando uma relação com o medicamento. Nos ensaios clínicos os aumentos das transaminases ocorreram a qualquer momento do tratamento, porém a maioria ocorreu nos primeiros 12 meses. Os níveis de ALT regressaram aos valores iniciais em aproximadamente 2 meses após a descontinuação do tratamento. Num número reduzido de doentes (N=10 para 1,25 mg, N=2 para 0,5 mg) que tiveram aumento dos níveis de ALT ≥ 5 x LSN e que continuaram o tratamento com fingolimod, os níveis de ALT voltaram ao normal em aproximadamente 5 meses (ver também secção 4.4, Função hepática).

Distúrbios do sistema nervoso

Em ensaios clínicos, ocorreram casos raros de acontecimentos que envolvem o sistema nervoso em doentes tratados com fingolimod em doses mais elevadas (1,25 ou 5,0 mg) incluindo acidentes vasculares cerebrais isquémicos ou hemorrágicos e distúrbios neurológicos atípicos, tais como acontecimentos tipo encefalomielite aguda disseminada.

Casos de convulsões, incluindo estado de mal epilético, foram notificados com a utilização de fingolimod em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização.

Vasculopatias

Ocorreram casos raros de doença arterial periférica oclusiva em doentes tratados com doses elevadas (1,25 mg) de fingolimod.

Sistema respiratório

A partir do 1º mês de tratamento com Gilenya foram observadas pequenas diminuições, dependentes da dose, dos valores do volume expiratório forçado (FEV₁) e da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), permanecendo estáveis depois disso. Ao 24º mês, ocorreu uma diminuição de 2,7% (em percentagem de FEV₁ previsto) relativamente aos valores iniciais para fingolimod 0,5 mg e de 1,2% para o placebo, uma diferença que ficou resolvida após a descontinuação do tratamento. Para DLCO, as diminuições ao 24º mês foram de 3,3% para fingolimod 0,5 mg e de 2,7% para o placebo (ver também secção 4.4, Efeitos respiratórios).

Linfomas

Registaram-se casos de linfoma de vários tipos, quer em ensaios clínicos, quer durante a experiência pós-comercialização, incluindo um caso fatal de linfoma das células B positivo para o vírus Epstein-Barr (EBV). A incidência de casos de linfoma não Hodgkin (células B e células T) foi superior nos ensaios clínicos do que a esperada na população geral. Alguns casos de linfoma das células T foram também notificados na experiência pós-comercialização, incluindo casos de linfoma cutâneo das células T (micose fungoide) (ver também secção 4.4, Neoplasias).

Síndrome hemofagocítica

Foram notificados casos muito raros de síndrome hemofagocítica (HPS) com resultado fatal em doentes tratados com fingolimod no contexto de uma infeção. A HPS é uma condição rara que tem sido descrita em associação com infeções, imunossupressão e uma variedade de doenças autoimunes.

População pediátrica

No ensaio pediátrico controlado D2311 (ver secção 5.1), o perfil de segurança em doentes pediátricos (10 até menos de 18 anos de idade) tratados com fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg diário foi no global similar àquele visto em adultos. É necessária precaução neste subgrupo devido ao conhecimento muito limitado disponível do ensaio clínico.

No estudo pediátrico, casos de convulsões foram notificados em 5,6% dos doentes tratados com fingolimod e em 0,9% dos doentes tratados com interferão beta-1a.

Depressão e ansiedade são conhecidas por ocorrer com frequência aumentada na população com esclerose múltipla. A depressão e a ansiedade também foram notificados em doentes pediátricos tratados com fingolimod.

Aumentos ligeiros e isolados da bilirrubina foram notados em doentes pediátricos com fingolimod.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram bem toleradas doses únicas até 80 vezes a dose recomendada (0,5 mg), administradas a voluntários adultos saudáveis. No total de 6 indivíduos, 5 notificaram ligeiro aperto ou desconforto no peito, clinicamente consistente com reatividade das pequenas vias aéreas, para doses de 40 mg.

O fingolimod pode induzir bradicardia após o início do tratamento. A diminuição da frequência cardíaca inicia-se normalmente na primeira hora após a primeira toma e é máxima após 6 horas. O efeito cronotrópico negativo de Gilenya persiste para além das 6 horas e é progressivamente atenuado nos dias seguintes ao tratamento (ver secção 4.4 para detalhes). Foram relatados casos de diminuição da condução auriculoventricular, com relatos isolados de bloqueio auriculoventricular completo transitório, de resolução espontânea (ver secções 4.4 e 4.8).

Caso a sobredosagem corresponda à primeira exposição com Gilenya, é importante monitorizar os doentes com ECG contínuo (em tempo real) e medição da frequência cardíaca e pressão arterial hora a hora, pelo menos durante as primeiras 6 horas (ver secção 4.4).

Adicionalmente, se após as 6 horas, a frequência cardíaca for <45 bpm em adultos, <55 bpm em doentes pediátricos com 12 ou mais anos de idade, ou <60 bpm em doentes pediátricos com 10 até menos de 12 anos de idade, ou se o ECG às 6 horas após a primeira toma demonstrar o aparecimento de bloqueio auriculoventricular de 2º grau ou de grau superior ou se demonstrar um intervalo QTc ≥ 500 ms, a monitorização deverá ser prolongada para, pelo menos, durante a noite e até à resolução dos acontecimentos. A ocorrência em qualquer altura de bloqueio auriculoventricular de 3º grau deverá conduzir a prolongamento da monitorização incluindo monitorização durante a noite.

O fingolimod não é eliminado do organismo por diálise ou plasmaferese.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AE01

Mecanismo de ação

O fingolimod é um modulador do recetor da esfingosina 1-fosfato. O fingolimod é metabolizado pela esfingosina-cinase no metabolito ativo fosfato de fingolimod. O fosfato de fingolimod liga-se em baixas concentrações nanomolares ao recetor 1 da esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado nos linfócitos, e atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica para se ligar ao recetor 1 da S1P localizado nas células neuronais do sistema nervoso central (SNC). Ao atuar como um antagonista funcional dos recetores da S1P nos linfócitos, o fosfato de fingolimod bloqueia a capacidade dos linfócitos saírem dos nódulos linfáticos, provocando uma redistribuição dos linfócitos, em vez de depleção. Estudos em animais demonstraram que esta redistribuição reduz a infiltração de linfócitos patogénicos, incluindo células pró-inflamatórias Th17, no SNC, onde estariam envolvidas na inflamação dos nervos e lesão do tecido nervoso. Estudos em animais e *in vitro* indicam que o fingolimod poderá também atuar através da interação com recetores S1P nas células neuronais.

Efeitos farmacodinâmicos

Nas 4-6 horas após a primeira dose de fingolimod 0,5 mg, a contagem de linfócitos diminui para aproximadamente 75% dos valores iniciais no sangue periférico. Com a continuação do tratamento, a contagem de linfócitos continua a diminuir durante um período de duas semanas, atingindo uma contagem mínima de aproximadamente 500 células/microlitro ou aproximadamente 30% dos valores iniciais. Em pelo menos uma ocasião, 18% dos doentes atingiram uma contagem mínima inferior a 200 células/microlitro. A baixa contagem de linfócitos mantém-se com a dose diária crónica. A maioria dos linfócitos T e B percorrem normalmente os órgãos linfáticos e são estas as células principalmente afetadas pelo fingolimod. Aproximadamente 15-20% dos linfócitos T têm um fenótipo de memória efetora, células que são importantes para a vigilância imunitária periférica. Uma vez que este tipo de linfócitos não percorre os órgãos linfáticos, não são afetados pelo fingolimod. O aumento da contagem de linfócitos periféricos é evidente alguns dias após a interrupção do tratamento com fingolimod e os valores normais são atingidos em um a dois meses. A administração crónica de fingolimod leva a uma diminuição ligeira na contagem de neutrófilos (para aproximadamente 80% dos valores iniciais). Os monócitos não são afetados pelo fingolimod.

O fingolimod provoca uma diminuição transitória da frequência cardíaca e da condução auriculoventricular no início do tratamento (ver secções 4.4 e 4.8). A redução máxima da frequência cardíaca é observada durante as 6 horas após a toma, com 70% do efeito cronotrópico negativo alcançado no primeiro dia. Com a administração contínua a frequência cardíaca regressa aos valores iniciais em cerca de um mês. A diminuição da frequência cardíaca induzida por fingolimod pode ser revertida com doses parentéricas de atropina ou isoprenalina. O salmeterol inalado demonstrou também ter um modesto efeito cronotrópico positivo. Existe um aumento das contrações auriculares prematuras com o início do tratamento com fingolimod, mas não existe aumento da taxa de fibrilhação/flutter auricular ou arritmias ventriculares ou ectopias. O tratamento com fingolimod não está associado a uma diminuição do débito cardíaco. Respostas autónomas cardíacas, incluindo variações diurnas da frequência cardíaca e respostas ao exercício não são afetadas pelo tratamento com fingolimod.

O S1P4 poderá contribuir parcialmente para o efeito mas não foi o principal responsável pela depleção linfóide. O mecanismo de ação da bradicardia e vasoconstrição também foram estudados *in vitro* em porquinhos-da-índia e na aorta isolada e artéria coronária de coelhos. Concluiu-se que a bradicardia pode ser mediada principalmente por ativação do canal de potássio retificador de influxo ou do canal de K⁺ retificador de influxo ativado por proteína G (IKACH/GIRK) e que a vasoconstrição parece ser mediada por um mecanismo Rho quinase e cálcio dependente.

O tratamento com fingolimod 0,5 e 1,25 mg em doses únicas ou múltiplas durante duas semanas não foi associado a um aumento detetável da resistência das vias aéreas medidas pelo FEV₁ e pelo débito expiratório forçado (FEF) 25-75. No entanto, doses únicas de fingolimod ≥ 5 mg (10 vezes a dose recomendada) estão associadas a um aumento da resistência das vias aéreas, dependente da dose. O tratamento com doses múltiplas de fingolimod 0,5; 1,25 ou 5 mg não está associado a diminuição da oxigenação ou dessaturação do oxigénio com o exercício ou aumento na resposta das vias aéreas à metacolina. Os indivíduos tratados com fingolimod têm uma resposta broncodilatadora normal aos beta-agonistas inalados.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do fingolimod foi demonstrada em dois estudos que avaliaram doses únicas diárias de fingolimod 0,5 mg e 1,25 mg em doentes adultos com esclerose múltipla surto-remissão (*EMSR*). Ambos os estudos incluíram doentes adultos que tiveram ≥ 2 surtos nos 2 anos anteriores ou ≥ 1 surto no ano anterior. A pontuação da Escala Expandida do Estado da Incapacidade (*EDSS*) foi entre 0 e 5,5. Um terceiro estudo dirigido à mesma população de doentes adultos foi concluído após o registo de Gilenya.

O estudo D2301 (FREEDOMS) foi um ensaio clínico de Fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo com duração de 2 anos em 1 272 doentes (n=425 com 0,5 mg, 429 com 1,25 mg, 418 com placebo). Os valores médios para as características iniciais foram: idade 37 anos, duração da doença 6,7 anos e a pontuação da *EDSS* 2,0. Os resultados do estudo são apresentados na Tabela 1. Não existem diferenças significativas entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg, no que diz respeito a qualquer um dos objetivos.

Tabela 1 Estudo D2301 (FREEDOMS): resultados principais

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Objetivos clínicos		
Taxa anualizada de surtos (objetivo primário)	0,18**	0,40
Percentagem de doentes sem surtos após 24 meses	70%**	46%
Proporção com progressão da incapacidade confirmada a 3 meses†	17%	24%
Proporção de risco (IC 95%)	0,70 (0,52; 0,96)*	
Objetivos de ressonância magnética		
Número mediano (médio) de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas após 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Número mediano (médio) de lesões captantes de gadolínio após 24 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Variação mediana (média) % volume cerebral após 24 meses	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
†Progressão da incapacidade definida como um aumento de 1 ponto na <i>EDSS</i> confirmada a 3 meses. **p<0,001, *p<0,05 comparado com placebo Todas as análises dos objetivos clínicos foram análises de intenção de tratar. As análises de ressonância magnética nuclear utilizaram um conjunto de dados avaliáveis.		

Os doentes que completaram a fase principal de 24 meses do estudo FREEDOMS puderam entrar num estudo de extensão com ocultação de dose (D2301E1) e receber fingolimod. No total, entraram 920 doentes (n=331 continuaram com 0,5 mg; 289 continuaram com 1,25 mg; 155 mudaram de placebo para 0,5 mg e 145 mudaram de placebo para 1,25 mg). Após 12 meses (mês 36), 856 doentes (93%) continuavam incluídos. Entre os meses 24 e 36, a taxa anualizada de surtos (TAS) para os doentes em fingolimod 0,5 mg no estudo principal e que se mantiveram com 0,5 mg foi de 0,17 (0,21 no estudo principal). A TAS para doentes que mudaram de placebo para fingolimod 0,5 mg foi de 0,22 (0,42 no estudo principal).

Foram obtidos resultados comparáveis num estudo replicado de Fase III (D2309; FREEDOMS 2), aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com duração de 2 anos, com fingolimod em 1 083 doentes com EMSR (n=358 com 0,5 mg; 370 com 1,25 mg; 355 com placebo). Os valores medianos para as características basais foram: idade 41 anos, duração da doença 8,9 anos, pontuação EDSS 2,5.

Tabela 2 Estudo D2309 (FREEDOMS 2): resultados principais

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Objetivos clínicos		
Taxa anualizada de surtos (objetivo primário)	0,21**	0,40
Percentagem de doentes sem surtos após 24 meses	71,5%**	52,7%
Proporção com progressão da incapacidade confirmada a 3 meses†	25%	29%
Razão de risco (IC 95%)	0,83 (0,61; 1,12)	
Objetivos de ressonância magnética		
Número mediano (médio) de lesões T2 novas ou aumentadas após 24 meses	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Número mediano (médio) de lesões captantes de gadolínio ao mês 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Alteração % mediana (média) do volume cerebral após 24 meses	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progressão da incapacidade definida como o aumento de 1 ponto na <i>EDSS</i> confirmada a 3 meses ** p<0,001 comparado com placebo Todas as análises dos objetivos clínicos foram análises de intenção de tratar. As análises de ressonância magnética nuclear utilizaram o conjunto de dados avaliáveis.		

O estudo D2302 (TRANSFORMS) foi um ensaio clínico de Fase III aleatorizado, em dupla ocultação, com dupla simulação, controlado por fármaco ativo (interferão beta-1a) com duração de 1 ano em 1 280 doentes (n=429 com 0,5 mg, 420 com 1,25 mg, 431 com interferão beta-1a, 30 µg através de uma injeção intramuscular semanal). Os valores medianos para as características iniciais foram: idade 36 anos, duração da doença 5,9 anos e pontuação da *EDSS* 2,0. Os resultados do estudo são apresentados na Tabela 3. Não existem diferenças significativas entre as doses de 0,5 mg e 1,25 mg, no que diz respeito a objetivos do estudo.

Tabela 3 Estudo D2302 (TRANSFORMS): resultados principais

	Fingolimod 0,5 mg	Interferão beta- 1a, 30 µg
Objetivos clínicos		
Taxa anual de surtos (objetivo primário)	0,16**	0,33
Percentagem de doentes sem surtos após 12 meses	83%**	71%
Proporção com progressão da incapacidade confirmada a 3 meses†	6%	8%
Proporção de risco (IC 95%)	0,71 (0,42; 1,21)	
Objetivos de ressonância magnética		
Número mediano (médio) de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas após 12 meses	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Número mediano (médio) de lesões captantes de gadolínio após 12 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Variação mediana (média) % volume cerebral após 12 meses	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
†Progressão da incapacidade definida como um aumento de 1 ponto na <i>EDSS</i> confirmada a 3 meses. *p<0,01, **p<0,001, comparado com interferão beta-1a Todas as análises dos <i>objetivos</i> clínicos foram análises de intenção de tratar. As análises de ressonância magnética nuclear utilizaram um conjunto de dados avaliáveis.		

Os doentes que completaram a fase principal de 12 meses do estudo TRANSFORMS puderam entrar num estudo de extensão em ocultação de dose (D2302E1) e receber fingolimod. No total, entraram 1 030 doentes; no entanto, 3 destes doentes não receberam tratamento (n=356 continuaram com 0,5 mg; 330 continuaram com 1,25 mg; 167 mudaram de interferão beta-1a para 0,5 mg e 174 de interferão beta-1a para 1,25 mg). Após 12 meses (mês 24), 882 doentes (86%) continuavam incluídos. Entre os meses 12 e 24, a TAS para os doentes em fingolimod 0,5 mg no estudo principal e que se mantiveram com 0,5 mg foi de 0,20 (0,19 no estudo principal). A TAS para doentes que mudaram de interferão beta-1a para fingolimod 0,5 mg foi de 0,33 (0,48 no estudo principal).

Os resultados agrupados dos estudos D2301 e D2302 demonstraram uma redução consistente e estatisticamente significativa da taxa anualizada de surtos relativamente ao comparador nos subgrupos definidos por sexo, idade, terapêutica anterior para a esclerose múltipla, atividade da doença ou níveis de incapacidade no início dos estudos.

Análises aprofundadas dos dados obtidos nos ensaios clínicos demonstram efeitos consistentes no tratamento de subgrupos de doentes com esclerose múltipla surto-remissão muito ativa.

População pediátrica

A eficácia e segurança de doses únicas diárias de fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg (doses selecionadas com base no peso corporal e medições de exposição) foram estabelecidas em doentes pediátricos com 10 até <18 anos de idade com esclerose múltipla surto-remissão.

O estudo D2311 (PARADIGMS) foi um ensaio clínico com dupla ocultação, dupla simulação, controlado por fármaco ativo com duração flexível até 24 meses, com 215 doentes com 10 até <18 anos de idade (n=107 em fingolimod, 108 em interferão beta-1a 30 µg por injeção intramuscular uma vez por semana).

Os valores medianos para as características basais foram: idade 16 anos, duração mediana da doença 1,5 anos e pontuação EDSS 1,5. A maioria dos doentes pertenciam à Escala de Tanner 2 ou superior (94,4%) e tinham >40 kg (95,3%). No global, 180 (84%) dos doentes completaram a fase principal com fármaco de estudo (n=99 [92,5%] em fingolimod, 81 [75%] em interferão beta-1a). Os resultados do estudo são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 Estudo D2311 (PARADIGMS): resultados principais

	Fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg	Interferão beta-1a 30 µg
Objetivos clínicos	N=107	N=107 [#]
Taxa anualizada de surtos (objetivo primário)	0,122**	0,675
Percentagem de doentes sem surtos após 24 meses	85,7**	38,8
Objetivos de ressonância magnética		
Taxa anualizada lesões T2 novas ou aumentadas após 24 meses	n=106	n=102
Média ajustada	4,393**	9,269
Número de lesões T1 captantes de gadolínio por exame até ao mês 24	n=106	n=101
Média ajustada	0,436**	1,282
Taxa anualizada de atrofia cerebral desde os valores iniciais (<i>baseline</i>) até ao mês 24	n=96	n=89
Média de Mínimos Quadrados	-0,48*	-0,80
[#] Um doente aleatorizado para receber interferão beta-1a por injeção intramuscular foi incapaz de engolir a medicação placebo e descontinuou o estudo. O doente foi excluído da análise completa e do conjunto de segurança. [*] p<0,05, ** p<0,001, comparado com interferão beta-1a. Todas as análises aos objetivos clínicos ocorreram no conjunto completo de análise.		

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados farmacocinéticos foram obtidos em voluntários adultos saudáveis, doentes adultos com transplante renal e doentes adultos com esclerose múltipla.

O metabolito farmacologicamente ativo responsável pela eficácia é o fosfato de fingolimod.

Absorção

A absorção do fingolimod é lenta (t_{max} de 12-16 horas) e extensa ($\geq 85\%$). A biodisponibilidade oral absoluta aparente é de 93% (intervalo de confiança de 95%: 79-111%). O estado estacionário das concentrações plasmáticas é alcançado 1 a 2 meses após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 10 vezes superiores à dose inicial.

A ingestão de alimentos não altera a C_{max} ou exposição (AUC) de fingolimod. A C_{max} do fosfato de fingolimod teve uma diminuição ligeira de 34% mas a AUC permaneceu inalterada. Assim, Gilenya pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O fingolimod é extensamente distribuído nos eritrócitos com uma fração de 86% nas células sanguíneas. O fosfato de fingolimod tem uma menor captação nas células sanguíneas (<17%). O fingolimod e o fosfato de fingolimod têm uma forte ligação às proteínas (>99%).

O fingolimod é extensamente distribuído nos tecidos com um volume de distribuição de cerca de $1\,200 \pm 260$ litros. Um estudo realizado em quatro indivíduos saudáveis que receberam uma dose única intravenosa de um análogo de fingolimod marcado com rádio e iodo demonstrou que o fingolimod penetra no cérebro. Num estudo em 13 doentes com esclerose múltipla do sexo masculino aos quais foi administrado fingolimod 0,5 mg/dia, a quantidade média de fingolimod (e fosfato de fingolimod) no sêmen ejaculado, no estado estacionário, foi de aproximadamente 10 000 vezes inferior do que a dose oral administrada (0,5 mg).

Biotransformação

Nos seres humanos, o fingolimod é transformado no composto farmacologicamente ativo, (S)-enantiómero de fosfato de fingolimod, por fosforilação estereoseletiva reversível. O fingolimod é eliminado através de metabolismo oxidativo catalizado maioritariamente através do CYP4F2 e possivelmente outras isoenzimas consequente degradação tipo ácido gordo para metabolitos inativos. Foi também observada formação da ceramida apolar farmacologicamente inativa análoga do fingolimod. A principal enzima envolvida no metabolismo do fingolimod encontra-se parcialmente identificada, podendo ser a CYP4F2 ou CYP3A4.

Após a administração oral única de [^{14}C] fingolimod, os componentes maioritários do sangue relacionados com o fingolimod, determinados pela sua contribuição ao AUC até 34 dias após a dose da totalidade de compostos radiomarcados, são o próprio fingolimod (23%), fosfato de fingolimod (10%) e os metabolitos inativos (M3 metabolito ácido carboxílico (8%), M29 metabolito ceramida (9%) e M30 metabolito ceramida (7%)).

Eliminação

A depuração sanguínea do fingolimod é de $6,3 \pm 2,3$ l/h, e a média aparente de semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) é de 6-9 dias. Os níveis sanguíneos de fingolimod e de fosfato de fingolimod na fase terminal diminuem em paralelo, originando semividas similares para ambos.

Após a administração oral, cerca de 81% da dose é lentamente excretada na urina na forma de metabolitos inativos. O fingolimod e o fosfato de fingolimod não são excretados na urina na forma intacta mas são os constituintes principais das fezes, com quantidades que representam menos que 2,5% de cada dose. Após 34 dias, a recuperação da dose administrada é de 89%.

Linearidade

As concentrações do fingolimod e do fosfato de fingolimod aumentam proporcionalmente à dose após doses múltiplas diárias de 0,5 mg ou 1,25 mg.

Características em grupos específicos de doentes

Sexo, etnicidade e compromisso renal

A farmacocinética de fingolimod e de fosfato de fingolimod não difere em homens e mulheres, em doentes com diferentes origens étnicas, ou em doentes com compromisso renal ligeiro a grave.

Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (classe A, B e C de Child-Pugh) não foi observada alteração na C_{max} do fingolimod, mas a AUC do fingolimod aumentou respetivamente 12%, 44% e 103%. Em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh), a C_{max} do fosfato de fingolimod diminuiu 22% e a AUC não foi substancialmente alterada. As farmacocinéticas do fosfato de fingolimod não foram avaliadas em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A semivida de eliminação aparente do fingolimod não é alterada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, mas é prolongada em cerca de 50% em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

O fingolimod não deverá ser administrado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3). O fingolimod deverá ser introduzido com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (ver secção 4.2).

População idosa

A experiência clínica e informação farmacocinética em doentes com idade superior a 65 anos são limitadas. O fingolimod deve ser administrado com precaução em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 4.2).

População pediátrica

Em doentes pediátricos (10 ou mais anos de idade), as concentrações de fosfato de fingolimod aumentam numa aparente proporção dose-dependente entre 0,25 mg e 0,5 mg.

A concentração do fosfato de fingolimod no estado de equilíbrio é aproximadamente 25% inferior em doentes pediátricos (10 ou mais anos de idade) após administração diária de fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg comparado com a concentração em doentes adultos tratados com fingolimod 0,5 mg uma vez por dia.

Não estão disponíveis dados para doentes pediátricos abaixo dos 10 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança pré-clínico do fingolimod foi determinado em ratinhos, ratos, cães e macacos. Os principais órgãos-alvo foram o sistema linfático (linfopenia e atrofia linfóide), pulmões (aumento de peso, hipertrofia do músculo liso na junção bronco-alveolar) e coração (efeito cronotrópico negativo, aumento da pressão arterial, alterações perivasculares e degeneração do miocárdio) em várias espécies; vasos sanguíneos (vasculopatia) apenas em ratos com doses de 0,15 mg/kg e superiores num estudo de 2 anos, representando uma margem aproximada de 4 vezes a exposição sistémica humana (AUC) com doses diárias de 0,5 mg.

Não foi observada evidência de carcinogenicidade num bioensaio de 2 anos em ratos com doses orais de fingolimod até à dose máxima tolerada de 2,5 mg/kg, representativa de aproximadamente 50 vezes a margem baseada na exposição sistémica humana (AUC) na dose de 0,5 mg. Porém, num estudo de 2 anos com ratinhos observou-se um aumento na incidência de linfoma maligno com doses de 0,25 mg/kg e superiores, representativa de aproximadamente 6 vezes a margem baseada na exposição sistémica humana (AUC) numa dose diária de 0,5 mg.

Não foram observados efeitos mutagénicos ou clastogénicos em estudos em animais com fingolimod.

O fingolimod não teve efeito na contagem/mobilidade do esperma ou na fertilidade masculina e feminina em ratos até à maior dose testada (10 mg/kg), representativa de aproximadamente 150 vezes a margem baseada na exposição sistémica humana (AUC) numa dose diária de 0,5 mg.

O fingolimod foi teratogénico em ratos administrados com doses de 0,1 mg/kg ou superiores. A exposição ao fármaco em ratos nesta dose foi similar à dos doentes na dose terapêutica (0,5 mg). As malformações viscerais fetais mais frequentes incluíram *truncus arteriosus* persistente e defeito do septo interventricular. O potencial teratogénico em coelhos não pode ser totalmente avaliado, porém um aumento da mortalidade embriofetal foi observado com doses de 1,5 mg/kg e superiores, e uma diminuição na viabilidade fetal, bem como, atraso no crescimento fetal foram observados com 5 mg/kg. A exposição ao fármaco em coelhos nesta dose foi similar à dos doentes.

Em ratos, a sobrevivência das crias da geração F1 diminuiu no período precoce pós-parto com doses que não provocaram toxicidade materna. Porém, os pesos corporais, desenvolvimento, comportamento e fertilidade de F1 não foram afetados pelo tratamento com fingolimod.

Durante o aleitamento, o fingolimod foi excretado no leite de animais tratados em concentrações 2 a 3 vezes superiores às encontradas no plasma materno. O fingolimod e os seus metabolitos atravessaram a barreira placentária em coelhos-fêmea grávidas.

Estudos em animais juvenis

Os resultados de dois estudos de toxicidade em ratos juvenis mostraram ligeiros efeitos na resposta neuro comportamental, maturação sexual tardia e uma resposta imune diminuída a estímulos repetidos com hemocianina de lapa californiana (KLH), que não foram considerados adversos. No global, os efeitos relacionados com o tratamento de fingolimod em animais juvenis foram comparáveis aos que são vistos em ratos adultos em níveis de dose similares, com a exceção de alteração na densidade mineral do osso e compromisso neuro comportamental (diminuída resposta de sobressalto auditivo) observados em doses de 1,5 mg/kg e superiores em animais juvenis e a ausência de hipertrofia do músculo liso nos pulmões de ratos juvenis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Gilenya 0,25 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula

Manitol

Hidroxipropilcelulose

Hidroxipropilbetadex

Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão

Shellac (E904)

Óxido de ferro negro (E172)

Propilenoglicol (E1520)

Solução concentrada de amónia (E527)

Gilenya 0,5 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula

Manitol

Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão

Shellac (E904)

Etanol anidro

Álcool isopropílico

Álcool butílico

Propilenoglicol (E1520)

Água purificada

Solução concentrada de amônia

Hidróxido de potássio

Óxido de ferro negro (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Dimeticone

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Gilenya 0,25 mg cápsulas

2 anos

Gilenya 0,5 mg cápsulas

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Gilenya 0,25 mg cápsulas

Embalagens blisters de PVC/PVDC/alumínio contendo 7 ou 28 cápsulas.

Embalagem blister destacável para dose unitária de PVC/PVDC/ alumínio contendo 7x 1 cápsulas.

Gilenya 0,5 mg cápsulas

Embalagens blisters de PVC/PVDC/alumínio contendo 7, 28 ou 98 cápsulas.

Embalagens blisters de PVC/PVDC/alumínio em carteiras contendo 7 ou 28 cápsulas ou embalagens múltiplas apresentadas em carteiras contendo 84 (3 embalagens de 28) cápsulas.

Embalagem blister destacável para dose unitária de PVC/PVDC/alumínio contendo 7x 1 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilenya 0,25 mg cápsulas

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,25 mg cápsulas

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de março de 2011
Data da última renovação: 16 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Gilenya 0,25 mg cápsulas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1526
Eslovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Gilenya 0,5 mg cápsulas

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1526
Eslovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de GILENYA em cada Estado-Membro, o Titular da AIM deve chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente (ANC) sobre o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo o modo de comunicação, modalidades de distribuição, e quaisquer outros aspetos do programa.

O Titular da AIM deverá assegurar-se de que em cada Estado-Membro (MS) onde GILENYA é comercializado, seja facultado a todos os médicos que se espera prescreverem GILENYA um Conjunto de Informação Médica atualizada contendo:

1. Resumo das Características do Medicamento (RCM);
2. Uma lista de verificação do médico, para doentes adultos e pediátricos, para ter em consideração antes da prescrição de GILENYA;
3. O Guia para o Doente / Pais / Cuidador, a ser entregue a todos os doentes, os seus pais (ou representantes legais), e cuidadores;
4. O Cartão de alerta específico da gravidez, a ser entregue a todos os doentes, os seus pais (ou representantes legais), e cuidadores, conforme aplicável.

Lista de verificação do médico

A lista de verificação do médico deverá conter as seguintes mensagens-chave:

Tópicos de segurança	Mensagens chave de segurança
Bradiarritmia (incluindo defeitos na condução e bradicardia complicada por hipotensão) após a primeira dose	<ul style="list-style-type: none">• Não iniciar GILENYA em doentes com uma condição cardíaca que se encontram a tomar medicamentos para os quais GILENYA está contraindicado.• Antes de iniciar GILENYA em doentes com condições médicas subjacentes ou que tomam concomitantemente medicamentos que acarretam um risco aumentado de perturbações graves do ritmo cardíaco ou bradicardia, assegurar que os benefícios antecipados superam os potenciais riscos e solicite o aconselhamento de um cardiologista relativamente à monitorização apropriada (pelo menos prolongamento da monitorização durante a noite para início do tratamento) e/ou ajuste do medicamento concomitante.• Monitorizar todos os sinais e sintomas de bradicardia do doente durante um período de pelo menos 6 horas após a primeira dose de GILENYA, incluindo realizar um eletrocardiograma (ECG) e medição da pressão arterial antes de e 6 horas após a primeira dose.• Caso ocorram sinais e sintomas de bradicardia após a toma, estender a monitorização da primeira toma conforme as recomendações até resolução; estar familiarizado com os critérios (isto é, a necessidade de intervenção farmacológica, limites de frequência cardíaca específicos da idade, novos achados no ECG) que podem implicar monitorização durante a noite.• Seguir as recomendações de monitorização da primeira dose após a interrupção do tratamento ou o aumento da dose diária.

Aumento das transaminases hepáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Não iniciar GILENYA em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) • Os níveis de transaminases e bilirrubina devem ser obtidos antes de iniciar GILENYA, monitorizados a cada 3 meses durante o primeiro ano da terapêutica, e periodicamente daí em diante, até 2 meses após a descontinuação de GILENYA. • Para elevações assintomáticas nos testes de função hepática (TFH), realizar TFH mais frequentemente se os aumentos das transaminases forem superiores a 3 vezes até menos de 5 vezes o limite superior normal (LSN) sem aumento na bilirrubina sérica. Descontinuar GILENYA para aumentos das transaminases superiores a pelo menos 5 vezes o LSN ou pelo menos 3 vezes o LSN associado a qualquer aumento na bilirrubina sérica. Reiniciar GILENYA apenas após avaliação cuidada do benefício-risco. • Para doentes com sintomas clínicos de disfunção hepática, avaliar de imediato e descontinuar GILENYA caso se confirme lesão hepática significativa. Caso os níveis séricos regressem ao normal (incluindo se for descoberta uma causa alternativa para a disfunção hepática), GILENYA pode ser reiniciado com base numa avaliação cuidada do benefício-risco do doente.
Edema macular	<ul style="list-style-type: none"> • Obter uma avaliação oftalmológica antes de iniciar GILENYA em doentes com diabetes ou história de uveíte. • Obter uma avaliação oftalmológica em todos os doentes 3 ou 4 meses após iniciar GILENYA. • É recomendado descontinuar GILENYA em doentes que desenvolvam degeneração macular. Reiniciar GILENYA apenas após avaliação cuidada do benefício-risco.

<p>Infeções oportunistas incluindo vírus varicela zoster (VVZ), infecções herpéticas virais que não VZV, infecções fúngicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não iniciar GILENYA em doentes com síndrome de imunodeficiência, risco aumentado de infeções oportunistas incluindo doentes imunocomprometidos ou infeções ativas graves ou crónicas ativas (isto é, hepatite ou tuberculose). • GILENYA pode ser iniciado em doentes que tiveram infeções ativas graves que resolveram. • Não devem ser administradas conjuntamente terapêuticas imunomoduladoras, imunossupressoras e antineoplásicas devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário. Considerar cuidadosamente qualquer decisão relativa à utilização concomitante e prolongada de corticosteroides. • Monitorizar a contagem de linfócitos no sangue periférico antes e durante o tratamento com GILENYA. Interromper o tratamento perante contagens de linfócitos $<0,2 \times 10^9/l$ até recuperação. • Instruir os doentes a notificar sinais e sintomas de infeções durante, e até dois meses após, o tratamento com GILENYA. • Perante infeções potencialmente graves, avaliar o doente de imediato e considerar uma referenciação por doença infecciosa. Considerar suspender GILENYA e o benefício-risco de qualquer subsequente reinício. • Estar ciente de que ocorreram, no tratamento com GILENYA, casos graves, com risco de vida e por vezes fatais, de infeções oportunistas do sistema nervoso central (SNC), incluindo infeção herpética viral (encefalite, meningite e meningoencefalite observadas a qualquer altura) e meningite criptocócica, (observada após aproximadamente 2-3 anos). • GILENYA deve ser descontinuado em doentes com infeções herpéticas no SNC. GILENYA deve ser suspenso em doentes com meningite criptocócica recorrendo a consideração cuidada com um especialista antes de reiniciar. • Informar os doentes que durante o tratamento com GILENYA, não devem receber vacinas vivas atenuadas e que outras vacinas podem ser menos efetivas. • Antes de iniciar GILENYA, verificar o estado da varicela e recomendar um ciclo completo de vacinação para VVZ em doentes negativos para anticorpos. Adiar o início do tratamento por 1 mês para permitir o efeito completo da vacinação. • Recomendar a vacinação contra o vírus do papiloma humano (VPH) antes do início do tratamento.
---	--

<p>Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar GILENYA como tratamento em doentes com suspeita ou confirmação de LMP. • Estar ciente que a LMP foi predominantemente observada após 2 ou mais anos de tratamento com fingolimod. • Assegurar que os doentes têm uma ressonância magnética (MRI) inicial normalmente dentro de 3 meses antes de iniciar GILENYA. Podem ser consideradas ressonâncias magnéticas anuais especialmente em doentes com múltiplos fatores de risco geralmente associados com LMP. Caso haja suspeita de LMP, realizar uma ressonância magnética diagnóstica imediatamente e suspender GILENYA até exclusão de LMP. Se for confirmada LMP, o tratamento com GILENYA tem de ser permanentemente descontinuado. • Foi notificada síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) em doentes tratados com moduladores do recetor da esfingosina 1-fosfato, incluindo fingolimod, que desenvolveram LMP e subsequentemente descontinuaram o tratamento. O tempo até apresentação de SIRI em doentes com LMP foi geralmente de semanas a meses após a descontinuação do modulador do recetor S1P. Deve ser realizada monitorização para o desenvolvimento de SIRI e tratamento apropriado da inflamação associada.
<p>Toxicidade reprodutiva</p>	<ul style="list-style-type: none"> • GILENYA é teratogénico e contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes ou estão grávidas. • Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até dois meses após descontinuação do tratamento. • Antes de iniciar o tratamento e regularmente daí em diante, aconselhar as mulheres com potencial para engravidar, incluindo mulheres adolescentes, os seus pais ou representantes legais, acerca dos riscos para um feto e para utilizarem contraceção eficaz. • Confirmar o resultado negativo de um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento e repetir em intervalos adequados. • Descontinuar GILENYA se uma mulher engravidar e considerar o possível regresso da atividade da doença. • Instruir o doente a interromper GILENYA dois meses antes de tentar engravidar.

Cancro da pele (carcinoma basocelular, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, carcinoma das células de Merkel, carcinoma das células escamosas)	<ul style="list-style-type: none"> Realizar avaliação da pele antes de iniciar o tratamento e a cada 6 a 12 meses. Referenciar os doentes para um dermatologista se forem detetadas lesões suspeitas. Aconselhar contra a exposição solar sem proteção. Instruir o doente a evitar fototerapia com radiação UV-B ou fotoquimioterapia PUVA.
Utilização em doentes pediátricos, incluindo impacto no crescimento e desenvolvimento	<ul style="list-style-type: none"> Todas as advertências e precauções e monitorizações em adultos também se aplicam a doentes pediátricos. Avaliar o estado da Escala de Tanner, altura, e peso de acordo com o padrão de tratamento. Assegurar que o estado de vacinação está atualizado antes de iniciar GILENYA. Monitorizar para sinais e sintomas de depressão e ansiedade.

Guia para o Doente / Pais / Cuidador

O guia para o doente/pais/cuidador deve conter as seguintes mensagens-chave:

Tópicos de segurança	Mensagens chave de segurança
Bradiarritmia (incluindo defeitos na condução e bradicardia complicada por hipotensão) após a primeira dose	<ul style="list-style-type: none"> Informe o seu médico se tem condições cardíacas subjacentes ou está a tomar medicamentos conhecidos por diminuir a sua frequência cardíaca. O seu médico irá realizar um ECG e medir a pressão arterial antes da primeira dose de GILENYA. O seu médico irá monitorizar a sua frequência cardíaca após a primeira dose. Poderá ser necessária monitorização prolongada e durante a noite. Poderá ser necessária monitorização de seguimento no reinício do tratamento. Informe imediatamente o seu médico sobre sintomas indicativos de baixa frequência cardíaca (tais como tonturas, vertigens, náuseas ou palpitações), que se desenvolvem após a primeira dose de GILENYA. Contacte o seu médico no caso de perder alguma dose pois poderá ser necessário repetir a monitorização da primeira dose.
Aumento das transaminases hepáticas	<ul style="list-style-type: none"> Informe o seu médico se tiver problemas de fígado. O seu médico irá realizar testes de função hepática antes de iniciar o tratamento, em intervalos específicos durante o tratamento e até 2 meses após a descontinuação. Informe o seu médico se notar qualquer dos sinais de lesão hepática (tais como amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos, escurecimento anormal da urina, dor no lado direito do estômago, náuseas e vômitos inexplicáveis).

Edema macular	<ul style="list-style-type: none"> • O seu médico poderá organizar uma avaliação aos olhos antes de iniciar GILENYA e conforme requerido durante o tratamento. Uma avaliação de seguimento aos olhos pode ser feita 3-4 meses após iniciar GILENYA. • Informe imediatamente o seu médico sobre quaisquer sintomas de alterações da visão durante o tratamento e até dois meses após o final do tratamento com GILENYA.
Infeções oportunistas incluindo vírus varicela zoster (VVZ), infeções herpéticas virais que não VZV, infeções fúngicas	<ul style="list-style-type: none"> • O seu médico irá monitorizar a contagem de linfócitos antes e durante o tratamento com GILENYA. O tratamento com GILENYA pode ser interrompido se a contagem de linfócitos no sangue for demasiado baixa. • Informe imediatamente o seu médico sobre sinais e sintomas de infeção, durante e até dois meses após o tratamento com GILENYA (tais como febre, sintomas como os da constipação, dor de cabeça acompanhada de rigidez no pescoço, sensibilidade à luz, náuseas, zona e/ou confusão ou convulsões [podem ser sintomas de meningite e/ou encefalite]).
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)	<ul style="list-style-type: none"> • PML é uma doença do cérebro rara causada por uma infeção que pode originar incapacidade grave ou morte. • O seu médico irá organizar a realização de ressonâncias magnéticas antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento para monitorizar o risco de LMP. • Informe imediatamente o seu médico se acredita que a sua esclerose múltipla está a piorar ou se notar quaisquer sintomas novos durante e após o tratamento com GILENYA, por exemplo alterações no humor ou comportamento, fraqueza nova ou agravada num dos lados do corpo, alterações da visão, confusão, lapsos de memória ou dificuldades no discurso e na comunicação. Estes podem ser sintomas de LMP, ou de uma reação inflamatória (conhecida como síndrome inflamatória de reconstituição imunológica ou SIRI) que pode ocorrer em doentes com LMP à medida que GILENYA é removido do seu corpo após pararem de tomar. • Fale com o seu companheiro ou cuidadores e informe-os acerca do seu tratamento. Podem surgir sintomas sem que dê conta por si próprio.
Cancro da pele (carcinoma basocelular, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, carcinoma das células de Merkel, carcinoma das células escamosas)	<ul style="list-style-type: none"> • Informe imediatamente o seu médico se notar quaisquer nódulos na pele (por exemplo, nódulos brilhantes como pérolas), manchas ou feridas abertas que não saem em semanas. Foram notificados cancros da pele em doentes com esclerose múltipla tratados com GILENYA. Os sintomas de cancro da pele podem incluir o crescimento anormal ou alterações do tecido da pele (por exemplo, sinais incomuns) com uma alteração da cor, forma ou tamanho ao longo do tempo.

Toxicidade reprodutiva	<ul style="list-style-type: none"> • GILENYA não pode ser utilizado em mulheres que podem engravidar e não estão a utilizar métodos contraceptivos eficazes ou que estão grávidas. • Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e até dois meses após descontinuação do tratamento. • Notifique imediatamente ao seu médico qualquer gravidez (intencional ou não intencional) durante o tratamento e até dois meses após descontinuar o tratamento com GILENYA.
Especificamente para doentes pediátricos	<p>Todas as advertências e precauções e monitorizações em adultos também se aplicam a doentes pediátricos.</p> <p>Adicionalmente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O seu médico irá avaliar a altura, o peso e o estado de puberdade de acordo com o padrão de tratamento. • O seu médico irá assegurar que o seu estado de vacinação está atualizado antes de iniciar o tratamento com GILENYA. • Monitorizar para sinais e sintomas de depressão e ansiedade.

Cartão de alerta específico da gravidez

O Cartão de alerta específico da gravidez deve conter as seguintes mensagens-chave:

<ul style="list-style-type: none"> • SE UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ, GILENYA PODE CAUSAR DANO AO SEU FETO. GILENYA é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. É importante que utilize contraceção eficaz enquanto toma GILENYA e durante 2 meses após parar de tomar para evitar engravidar. O seu médico irá dar aconselhamento sobre contraceção eficaz. • O seu médico irá dar aconselhamento antes de iniciar o tratamento e regularmente daí em diante acerca do risco de GILENYA causar dano a um feto e as ações requeridas para minimizar este risco. • Deve ser realizado um teste de gravidez e o resultado negativo verificado pelo médico antes de iniciar o tratamento. O teste de gravidez deve ser repetido em intervalos adequados. • As mulheres NÃO podem engravidar enquanto estão em tratamento. Se engravidar ou quer engravidar, GILENYA tem de ser descontinuado. • Informe imediatamente o seu médico se pensa que está grávida. O seu médico irá providenciar aconselhamento no evento de uma gravidez e avaliação do resultado de qualquer gravidez. • Informe imediatamente o seu médico se existe um agravamento da esclerose múltipla após parar o tratamento com GILENYA.
--

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GILENYA 0,25 mg cápsulas
fingolimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 0,25 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 cápsulas
28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir cada cápsula inteira

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/677/008	28 cápsulas
EU/1/11/677/009	7 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GILENYA 0,25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS PARA EMBALAGENS UNITÁRIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

GILENYA 0,25 mg cápsulas
fingolimod

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA CONTENDO BLISTERS PARA DOSE UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GILENYA 0,25 mg cápsulas
fingolimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 0,25 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 x 1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir cada cápsula inteira

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/677/007

7 x 1 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GILENYA 0,25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS PARA DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

GILENYA 0,25 mg cápsulas
Fingolimod

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GILENYA 0,5 mg cápsulas
fingolimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 0,5 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 cápsulas
28 cápsulas
98 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir cada cápsula inteira

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/677/005	28 cápsulas
EU/1/11/677/006	98 cápsulas
EU/1/11/677/010	7 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS PARA EMBALAGENS UNITÁRIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas
fingolimod

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA TIPO CARTEIRA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GILENYA 0,5 mg cápsulas
fingolimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 0,5 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 cápsulas
28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Engolir cada cápsula inteira

Para abrir: enquanto pressiona firmemente a aba 1, puxe a aba 2.

Semana

Segunda-feira

Terça-feira

Quarta-feira

Quinta-feira

Sexta-feira

Sábado

Domingo

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/677/002

7 cápsulas

EU/1/11/677/003

28 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO EMBALAGENS UNITÁRIAS TIPO CARTEIRA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GILENYA 0,5 mg cápsulas
fingolimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 0,5 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 84 cápsulas (3 embalagens de 28 cápsulas).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir cada cápsula inteira

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/677/004

84 cápsulas (3 embalagens de 28 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO EMBALAGENS UNITÁRIAS TIPO CARTEIRA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GILENYA 0,5 mg cápsulas
fingolimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 0,5 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 cápsulas. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Engolir cada cápsula inteira

Para abrir: enquanto pressiona firmemente a aba 1, puxe a aba 2.

Semana

Segunda-feira

Terça-feira

Quarta-feira

Quinta-feira

Sexta-feira

Sábado

Domingo

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/677/004

84 cápsulas (3 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS PARA EMBALAGENS UNITÁRIAS TIPO CARTEIRA

1. NOME DO MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg
fingolimod

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA CONTENDO BLISTERS PARA DOSE UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GILENYA 0,5 mg cápsulas
fingolimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 0,5 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 x 1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Engolir cada cápsula inteira

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/677/001

7 x 1 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS PARA DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas
Fingolimod

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Gilenya 0,25 mg cápsulas
Gilenya 0,5 mg cápsulas
fingolimod

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Gilenya e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Gilenya
3. Como tomar Gilenya
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Gilenya
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gilenya e para que é utilizado

O que é Gilenya

Gilenya contém a substância ativa fingolimod.

Para que é utilizado Gilenya

Gilenya é utilizado para o tratamento de esclerose múltipla (EM) surto-remissão nos adultos e em crianças e adolescentes (10 ou mais anos de idade), mais especificamente em:

- Doentes que não respondem ao tratamento, apesar do tratamento com outro tratamento para a esclerose múltipla.

ou

- Doentes com esclerose múltipla grave em rápida evolução.

Gilenya não cura a esclerose múltipla mas ajuda a diminuir o número de surtos e atrasa a progressão da incapacidade física devido à esclerose múltipla.

O que é a esclerose múltipla

A esclerose múltipla é uma doença de longa duração que afeta o sistema nervoso central (SNC), composto por o cérebro e a espinal medula. Na esclerose múltipla, a inflamação destrói a bainha protetora (chamada mielina) que envolve os nervos do SNC, impedindo os nervos de funcionarem normalmente. Este processo é chamado desmielinização.

A esclerose múltipla surto-remissão é caracterizada por crises (surtos) repetidas de sintomas do sistema nervoso que indicam inflamação do SNC. Os sintomas variam de doente para doente mas normalmente envolvem dificuldade em andar, dormência (adormecimento), problemas de visão ou alterações do equilíbrio. Os sintomas de um surto podem desaparecer completamente após este terminar mas alguns problemas podem-se manter.

Como atua Gilenya

Gilenya ajuda na proteção contra os ataques do sistema imunitário ao SNC diminuindo a capacidade de alguns glóbulos brancos (linfócitos) se moverem livremente no organismo e impedindo-os de alcançarem o cérebro e a espinal medula. Este mecanismo limita os danos que a esclerose múltipla causa nos nervos. Gilenya também reduz algumas das reações imunes do seu corpo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Gilenya

Não tome Gilenya

- se tem uma **resposta imunitária reduzida** (devido a uma síndrome de imunodeficiência, uma doença ou medicamentos que suprimem o sistema imunitário).
- se tem uma **infecção ativa grave ou infecção crónica ativa** tais como hepatite ou tuberculose.
- se o seu médico suspeita que pode ter **uma infecção rara do cérebro chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)** ou se a **LMP foi confirmada**.
- se tem um **cancro ativo**.
- se tem **problemas de fígado graves**.
- **se, nos últimos 6 meses, teve ataque do coração, angina, acidente vascular cerebral ou sinal de alerta de um acidente vascular cerebral ou alguns tipos de insuficiência cardíaca**.
- se tem alguns tipos de **batimento cardíaco irregular ou anormal** (arritmia), incluindo doentes nos quais o eletrocardiograma (ECG) mostra intervalo QT prolongado antes de iniciar Gilenya.
- **se toma ou tiver tomado recentemente algum medicamento para o batimento cardíaco irregular**, tais como, quinidina, disopirâmida, amiodarona ou sotalol.
- se está **grávida ou é uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza contraceptivos eficazes**.
- **se tem alergia** ao fingolimod ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se estas situações se aplicam a si ou está inseguro, **informe o seu médico antes de tomar Gilenya**.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Gilenya:

- **se tem problemas graves na respiração durante o sono (apneia do sono grave)**.
- **se foi informado que tem um eletrocardiograma anormal**.
- **se sofre de sintomas de frequência cardíaca lenta (por exemplo tonturas, náuseas ou palpitações)**.
- **se toma ou tiver tomado recentemente medicamentos que diminuem a sua frequência cardíaca** (tais como betabloqueadores, verapamilo, diltiazem ou ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos ou pilocarpina).
- **se tem história clínica de perda súbita de consciência ou desmaio (síncope)**.
- **se planeia ser vacinado**.
- **se nunca teve varicela**.
- **se tem ou teve perturbações visuais** ou outros sinais de inchaço na área visual central (mácula) na parte posterior do olho (uma doença conhecida por edema macular, ver abaixo), inflamação ou infecção do olho (uveíte) **ou se tem diabetes** (que pode provocar problemas visuais).
- **se tem problemas de fígado**.
- se tem **tensão arterial alta que não é controlada por medicamentos**.
- se tem **problemas pulmonares graves** ou tosse do fumador.

Se estas situações se aplicam a si ou está inseguro, **informe o seu médico antes de tomar Gilenya**.

Frequência cardíaca lenta (bradicardia) e batimento cardíaco irregular

No início do tratamento, ou após tomar a primeira dose de 0,5 mg quando é transferido da dose diária de 0,25 mg, Gilenya faz com que a frequência cardíaca abrande. Como resultado, poderá sentir tonturas ou cansaço ou sentir conscientemente o seu batimento cardíaco, ou a sua pressão arterial pode diminuir. **Se estes efeitos forem marcados, informe o seu médico, porque pode precisar de tratamento imediato**. Gilenya também pode causar batimento cardíaco irregular, principalmente após a primeira dose. O batimento cardíaco irregular normalmente regressa ao normal em menos de um dia. A frequência cardíaca lenta normalmente regressa ao normal ao fim de um mês. Normalmente, durante este período não são esperados efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca.

O seu médico pedirá que fique no consultório médico ou clínica durante pelo menos 6 horas após a toma da primeira dose de Gilenya, ou após tomar a primeira dose de 0,5 mg quando é transferido da dose diária de 0,25 mg, com monitorização da tensão arterial e pulso hora a hora, para que possam ser tomadas medidas apropriadas caso tenha efeitos indesejáveis que podem acontecer no início do tratamento. Deverá ser efetuado um eletrocardiograma antes da primeira dose de Gilenya e após o período de monitorização de 6 horas. O seu médico poderá monitorizar o seu eletrocardiograma continuamente durante esse tempo. Se tiver uma frequência cardíaca muito lenta ou a diminuir após o período de 6 horas, ou se o eletrocardiograma mostra irregularidades, poderá ser monitorizado por um período prolongado (pelo menos 2 horas mais e possivelmente durante a noite) até à resolução das irregularidades. O mesmo se pode aplicar se voltar a tomar Gilenya após uma pausa no tratamento, dependendo da duração da pausa e de há quanto tempo estava a tomar Gilenya antes da pausa.

Se tiver, ou se tiver em risco de, batimento cardíaco anormal ou irregular, se o seu eletrocardiograma é anormal, ou se tem doença cardíaca ou insuficiência cardíaca, Gilenya poderá não ser apropriado para si.

Se tem história clínica de perda de consciência súbita ou frequência cardíaca diminuída, Gilenya poderá não ser apropriado para si. Será avaliado por um cardiologista (especialista do coração) para aconselhar como iniciar o tratamento com Gilenya, incluindo monitorização durante a noite.

Se toma medicamentos que podem originar diminuição da frequência cardíaca, Gilenya poderá não ser apropriado para si. Será necessário ser avaliado por um cardiologista, o qual irá verificar se terá de substituir os seus medicamentos por outros que não diminuam a frequência cardíaca de modo a permitir o tratamento com Gilenya. Se esta substituição não for possível, o cardiologista aconselhará como iniciar o tratamento com Gilenya, incluindo monitorização durante a noite.

Se nunca teve varicela

Se nunca teve varicela, o seu médico verificará a sua imunidade ao vírus que a causa (vírus varicella zoster). Se não tem proteção contra o vírus, pode precisar de ser vacinado antes de iniciar o tratamento com Gilenya. Se for este o caso, o seu médico irá atrasar o início do tratamento com Gilenya até um mês após o ciclo completo de vacinação estar terminado.

Infeções

Gilenya diminui a contagem dos glóbulos brancos (principalmente a contagem de linfócitos). Os glóbulos brancos lutam contra as infeções. Enquanto estiver a tomar Gilenya (e até 2 meses após parar o tratamento), poderá ter infeções mais facilmente. Qualquer infeção que possa ter poderá piorar. As infeções podem ser graves e com risco de vida. Se acha que tem uma infeção, tem febre, sente que tem gripe, tem zona ou tem uma dor de cabeça acompanhada de rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas, erupção da pele e/ou confusão ou crises (convulsões) (estes podem ser sintomas de meningite e/ou encefalite causados por uma infeção fúngica ou herpes vírica), contacte imediatamente o seu médico, pode ser considerado uma situação grave ou pode colocar a sua vida em risco.

Foram notificadas em doentes tratados com Gilenya infeções pelo vírus do papiloma humano (VPH), incluindo papiloma, displasia, verrugas e cancro relacionado com o VPH. O seu médico irá ter em conta se necessita de receber vacinação para VPH antes de iniciar o tratamento. Se é uma mulher, o seu médico também irá recomendar monitorização para o VPH.

LMP

LMP é uma doença do cérebro rara causada por uma infecção que pode conduzir a incapacidade grave ou morte. O seu médico irá organizar a realização de ressonâncias magnéticas antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento para monitorizar o risco de LMP.

Se acredita que a sua esclerose múltipla está a piorar ou se notar quaisquer sintomas novos, por exemplo alterações no humor ou comportamento, fraqueza nova ou agravada de um lado do corpo, alterações da visão, confusão, lapsos de memória ou dificuldades no discurso ou comunicação, fale com o seu médico assim que possível. Estes podem ser sintomas de LMP. Fale também com o seu companheiro ou cuidadores e informe-os acerca do seu tratamento. Podem surgir sintomas sem que dê conta por si próprio.

Caso tenha LMP esta pode ser tratada e o seu tratamento com Gilenya será parado. Algumas pessoas desenvolvem uma reação inflamatória enquanto Gilenya é removido do corpo. Esta reação (conhecida como síndrome inflamatória de reconstituição imunológica ou SIRI) pode levar ao agravamento da sua condição, incluindo agravamento da função cerebral.

Edema macular

Antes de iniciar o tratamento com Gilenya, se tem ou teve perturbações da visão ou outros sinais de inchaço na área visual central (mácula) na parte posterior do olho, inflamação ou infecção do olho (uveíte) ou se tem diabetes, o seu médico poderá querer que faça um exame aos olhos.

O seu médico poderá querer que efetue um exame ocular 3 a 4 meses após o início do tratamento com Gilenya.

A mácula é uma pequena área da retina na parte posterior do olho que lhe permite ver formas, cores e detalhes claramente e nitidamente. Gilenya pode provocar inchaço da mácula, uma situação conhecida por edema macular. O inchaço acontece normalmente nos primeiros 4 meses de tratamento com Gilenya.

A probabilidade de desenvolver edema macular é maior se tem **diabetes** ou se teve uma inflamação do olho designada por uveíte. Nestes casos, o seu médico poderá querer que efetue exames regulares aos olhos para detetar edema ocular.

Se já teve edema macular, informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Gilenya.

O edema macular pode provocar alguns dos mesmos sintomas visuais de um surto de EM (nevrite ótica). Os sintomas poderão não surgir logo de início. Tenha a certeza que informa o seu médico se acontecer qualquer alteração na sua visão. O seu médico poderá querer que efetue um exame ocular, especialmente se:

- o centro da sua visão ficar enevoado ou com sombras;
- desenvolver um ponto cego no centro da sua visão;
- tiver problemas em ver cores ou pequenos detalhes.

Testes da função hepática

Não tome Gilenya se tem problemas de fígado graves. Gilenya pode afetar a sua função hepática. Provavelmente não irá notar quaisquer sintomas mas se notar o amarelecimento da sua pele ou das partes brancas dos olhos, escurecimento anormal da urina (de cor acastanhada), dor no lado direito do seu estômago (abdómen), cansaço, ter menos apetite do que habitualmente ou náuseas e vômitos inexplicáveis, **informe imediatamente o seu médico.**

Se tiver algum destes sintomas após o início do tratamento com Gilenya, **informe imediatamente o seu médico.**

Antes, durante e após o tratamento, o seu médico irá pedir exames ao sangue para vigiar a sua função hepática. Se os resultados dos exames indicarem um problema com o seu fígado, poderá ter de interromper o tratamento com Gilenya.

Tensão arterial elevada

Uma vez que Gilenya provoca um ligeiro aumento da pressão arterial, o seu médico poderá querer verificar a sua pressão arterial regularmente.

Problemas nos pulmões

Gilenya tem um efeito ligeiro na função pulmonar. Os doentes com problemas pulmonares graves ou com tosse do fumador podem ter uma maior probabilidade de desenvolverem efeitos indesejáveis.

Contagem sanguínea

O efeito desejado com o tratamento de Gilenya é a diminuição da quantidade de glóbulos brancos no sangue. A quantidade de glóbulos brancos no sangue regressa aos valores normais 2 meses após a paragem do tratamento. Se necessitar fazer análises ao sangue, informe o médico que está a tomar Gilenya. Caso contrário, poderá não ser possível ao médico entender os resultados das análises e, para alguns tipos de análises sanguíneas, o seu médico poderá necessitar de colher mais sangue que o habitual.

Antes de iniciar o tratamento com Gilenya, o seu médico irá confirmar se tem glóbulos brancos suficientes no seu sangue e poderá querer repetir a verificação regularmente. Caso não tenha glóbulos brancos suficientes, poderá ter de interromper o tratamento com Gilenya.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Uma condição denominada síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foi notificada raramente em doentes com esclerose múltipla tratados com Gilenya. Os sintomas podem incluir dor de cabeça intensa, confusão, convulsões e alterações de visão. Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes sintomas durante o tratamento com Gilenya, porque pode ser grave.

Cancro

Foram notificados cancros da pele em doentes com esclerose múltipla tratados com Gilenya. Fale com o seu médico imediatamente se notar quaisquer nódulos cutâneos (nódulos na pele) (por exemplo nódulos brilhantes como pérolas), manchas ou feridas abertas que não saiam em semanas. Os sintomas de cancro da pele podem incluir o crescimento anormal ou alterações do tecido da pele (por exemplo sinais incomuns) com uma alteração da cor, forma ou tamanho ao longo do tempo. Antes de iniciar o tratamento com Gilenya é necessário um exame da pele para verificar se tem quaisquer nódulos cutâneos (nódulos na pele). O seu médico também realizará exames regulares da pele durante o seu tratamento com Gilenya. Se desenvolver problemas na sua pele, o seu médico poderá encaminhá-lo para um dermatologista que, após consulta, poderá decidir que é importante que seja visto regularmente.

Foi notificado um tipo de cancro do sistema linfático (linfoma) em doentes com esclerose múltipla tratados com Gilenya.

Exposição ao sol e proteção contra o sol

O fingolimod enfraquece o seu sistema imunitário. Isto aumenta o seu risco de desenvolver cancros, em particular cancros da pele. Deve limitar a sua exposição ao sol e raios UV ao:

- utilizar roupa protetora apropriada.
- aplicar regularmente protetor solar com um elevado grau de proteção UV.

Lesões cerebrais invulgares associadas a surtos de esclerose múltipla

Foram notificados em doentes tratados com Gilenya casos raros de lesões cerebrais invulgarmente grandes associadas a surtos de esclerose múltipla. Em caso de surtos graves, o seu médico irá considerar a realização de ressonância magnética para avaliar esta condição e decidirá se deve parar de tomar Gilenya.

Transferência de outros tratamentos para Gilenya

O seu médico poderá mudá-lo diretamente de interferão beta, acetato de glatirâmero ou fumarato de dimetilo para Gilenya se não tiver sinais de anomalias provocadas pelo tratamento anterior. O seu médico poderá ter de fazer um teste sanguíneo de modo a excluir tais anomalias. Após parar natalizumab poderá ter de esperar 2-3 meses antes do início do tratamento com Gilenya. Para mudá-lo de teriflunomida, o seu médico poderá aconselhá-lo a esperar algum tempo ou efetuar um procedimento de eliminação acelerada. Se tem sido tratado com alemtuzumab, é necessária uma avaliação completa e falar com o seu médico para decidir se Gilenya é apropriado para si.

Mulheres com potencial para engravidar

Se utilizado durante a gravidez, Gilenya pode causar dano ao feto. Antes de iniciar tratamento com Gilenya o seu médico irá explicar-lhe o risco e pedir-lhe que faça um teste de gravidez para assegurar que não está grávida. O seu médico irá dar-lhe um cartão de explica porque não deve engravidar enquanto toma Gilenya. Também explica o que deve fazer para evitar engravidar enquanto toma Gilenya. Deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 2 meses após parar o tratamento (ver secção “Gravidez e amamentação”).

Agravamento da esclerose múltipla após parar o tratamento com Gilenya

Não pare de tomar Gilenya ou altere a sua dose sem falar com o seu médico primeiro.

Informe o seu médico de imediato se pensa que a sua esclerose múltipla está a piorar após ter parado o tratamento com Gilenya. Isto pode ser grave (ver “Se parar de tomar Gilenya” na secção 3, e também na secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

Idosos

A experiência com Gilenya em doentes idosos com idade superior a 65 anos é limitada. Fale com o seu médico se tem algumas preocupações.

Crianças e adolescentes

Gilenya não se destina a utilização em crianças com menos de 10 anos de idade, uma vez que não foi estudado em doentes com esclerose múltipla nesta faixa etária.

As advertências e precauções listadas acima também se aplicam a crianças e adolescentes. A seguinte informação é particularmente importante para crianças e adolescentes e os seus cuidadores:

- Antes de iniciar Gilenya, o seu médico irá verificar o seu estado de vacinação. Se não recebeu determinadas vacinas, poderá ser necessário que as receba antes que Gilenya possa ser iniciado.
- A primeira vez que tomar Gilenya, ou quando mudar da dose diária de 0,25 mg para a dose diária 0,5 mg, o seu médico irá monitorizar a sua frequência cardíaca e batimento cardíaco (ver “Frequência cardíaca lenta (bradicardia) e batimento cardíaco irregular” acima).
- Se tiver convulsões ou ataques antes ou enquanto toma Gilenya, informe o seu médico.
- Se sofre de depressão ou ansiedade ou se fica deprimido ou ansioso enquanto toma Gilenya, informe o seu médico. Poderá ter de ser monitorizado de perto.

Outros medicamentos e Gilenya

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe o seu médico se toma algum dos seguintes medicamentos:

- **Medicamentos que suprimem ou alteram o sistema imunitário**, incluindo **outros medicamentos utilizados para o tratamento da esclerose múltipla**, tais como, interferão-beta, acetato de glatirâmero, natalizumab, mitoxantrona, teriflunomida, fumarato de dimetilo ou alemtuzumab. Não tome Gilenya com estes medicamentos porque podem aumentar o efeito no sistema imunitário (ver também “Não tome Gilenya”).
- **Corticosteroides**, devido a um possível efeito aditivo no sistema imunitário.

- **Vacinas.** Se necessita de uma vacina, primeiro solicite conselhos ao seu médico. Durante e até 2 meses após o início do tratamento com Gilenya, não lhe deverão ser administrados alguns tipos de vacinas (vacinas vivas atenuadas) porque podem provocar infeções que deveriam prevenir. Outras vacinas podem não funcionar como normalmente se administradas durante este período.
- **Medicamentos que abrandam o batimento cardíaco** (por exemplo betabloqueadores, tais como atenolol). A administração conjunta de Gilenya com estes medicamentos pode intensificar o efeito no batimento cardíaco nos primeiros dias após o início do tratamento com Gilenya.
- **Medicamentos para o batimento cardíaco irregular**, tais como, quinidina, disopiramida, amiodarona ou sotalol. Não deve utilizar Gilenya se está a tomar algum destes medicamentos porque pode intensificar o efeito no batimento cardíaco irregular (ver também “Não tome Gilenya”).
- **Outros medicamentos:**
 - inibidores da protease, anti-infecciosos tais como cetoconazol, antifúngicos azóis, claritromicina ou telitromicina.
 - carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz ou Erva de S. João (risco potencial de reduzir a eficácia de Gilenya).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não utilize Gilenya durante a gravidez, se está a tentar engravidar ou se é uma mulher que poderá engravidar e não está a utilizar métodos contraceptivos eficazes. Se Gilenya for utilizado durante a gravidez, existe um risco de prejudicar o feto. A taxa de malformações congénitas observadas em bebés expostos a Gilenya durante a gravidez é cerca de 2 vezes a taxa observada na população geral (em quem a taxa de malformações congénitas é cerca de 2-3%). As malformações mais frequentemente notificadas incluíram malformações cardíacas, renais e musculoesqueléticas.

Por este motivo, se é uma mulher com potencial para engravidar:

- antes do início do tratamento com Gilenya, o seu médico irá informá-la sobre o risco para o feto e irá pedir que faça um teste de gravidez para garantir que não está grávida,
- e,
- deve utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto toma Gilenya e durante os dois meses seguintes à paragem do tratamento para evitar engravidar. Fale com o seu médico sobre métodos contraceptivos fiáveis.

O seu médico irá dar-lhe um cartão que explica porque não deve engravidar enquanto toma Gilenya.

Se engravidar durante o tratamento com Gilenya, informe imediatamente o seu médico. O seu médico irá decidir parar o tratamento (ver “Se parar de tomar Gilenya” na secção 3, e também na secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis). Serão realizadas verificações pré-natais especializadas.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento com Gilenya. Gilenya pode passar para o leite materno e existe um risco grave de efeitos indesejáveis para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O seu médico informá-lo-á se a sua doença o permite conduzir, incluindo a bicicleta, e utilizar máquinas em segurança. Não se prevê que Gilenya influencie a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Porém, no início do tratamento terá de ficar no consultório médico ou enfermaria durante 6 horas após a toma da primeira dose de Gilenya. A sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas poderá ficar diminuída durante e possivelmente após este período de tempo.

3. Como tomar Gilenya

O tratamento com Gilenya será supervisionado por um médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

Adultos:

A dose é uma cápsula de 0,5 por dia.

Crianças e adolescentes (10 ou mais anos de idade):

A dose depende do peso corporal:

- *Crianças e adolescentes com peso corporal igual ou inferior a 40 kg:* uma cápsula de 0,25 mg por dia.
 - *Crianças e adolescentes com peso corporal superior a 40 kg:* uma cápsula de 0,5 mg por dia.
- Crianças e adolescentes que iniciam com uma cápsula de 0,25 mg por dia e mais tarde atingem um peso corporal estável acima de 40 kg serão instruídos pelo seu médico a mudar para uma cápsula de 0,5 mg por dia. Neste caso é recomendado repetir o período de observação da primeira dose.

Não exceda a dose recomendada.

Gilenya é para administração por via oral.

Tome Gilenya uma vez ao dia com um copo de água. As cápsulas de Gilenya devem sempre ser engolidas intactas, sem que sejam abertas. Gilenya pode ser tomado com ou sem alimentos.

Tomar Gilenya sempre à mesma hora, irá ajudá-lo a lembrar-se de quando tem de tomar o seu medicamento.

Se tem questões acerca de quanto tempo tomar Gilenya, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Gilenya do que deveria

Se tomou mais Gilenya do que deveria, contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Gilenya

Se estiver a tomar Gilenya há menos de 1 mês e se se esquecer de 1 dose durante um dia inteiro, fale com o seu médico antes de tomar a próxima dose. O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação na altura de tomar a próxima dose.

Se estiver a tomar Gilenya há pelo menos 1 mês e se se tiver esquecido de tomar o seu tratamento por mais de 2 semanas, fale com o seu médico antes de tomar a próxima dose. O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação na altura de tomar a próxima dose. No entanto, se se tiver esquecido de tomar o seu tratamento durante um período de até 2 semanas, pode tomar a próxima dose, como planeado.

Nunca tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Gilenya

Não pare de tomar Gilenya nem altere a sua dose sem falar primeiro com o seu médico.

Gilenya ficará no seu organismo durante 2 meses após a paragem do tratamento. A sua contagem de glóbulos brancos (contagem de linfócitos) pode ficar diminuída durante este tempo e os efeitos indesejáveis descritos neste folheto informativo podem ainda acontecer. Após parar de tomar Gilenya, poderá ter de esperar 6-8 semanas antes de iniciar um novo tratamento para a esclerose múltipla.

Se tiver que iniciar novamente o tratamento com Gilenya mais de 2 semanas após a sua paragem, pode acontecer de novo o efeito na frequência cardíaca normalmente observado na primeira toma e necessitará de ser monitorizado pelo médico no hospital ou clínica para o reinício do tratamento. Não reinicie Gilenya após 2 semanas de paragem sem se aconselhar com o seu médico.

O seu médico irá decidir se e como deve ser monitorizado após parar Gilenya. Informe o seu médico de imediato se pensa que a sua esclerose múltipla está a piorar após ter parado o tratamento com Gilenya. Isto pode ser grave.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser ou tornar-se graves

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Tosse com expetoração, desconforto no peito, febre (sinais de doenças de pulmão)
- Infecção por vírus herpes (zona ou herpes zoster) com sintomas, tais como, bolhas, sensação de ardor, comichão ou dor na pele, normalmente na parte superior do corpo ou na face. Outros sintomas podem ser febre e fraqueza no início da infeção, seguidos de dormência, comichão ou manchas vermelhas com dor intensa
- Batimento cardíaco lento (bradicardia), ritmo cardíaco irregular
- Um tipo de cancro na pele chamado carcinoma basocelular (CBC) que frequentemente aparece como um nódulo com aspeto de pérola, embora possa também assumir outras formas
- Depressão e ansiedade são conhecidas por ocorrer com frequência aumentada na população com EM e também foram notificadas em doentes pediátricos tratados com Gilenya
- Perda de peso

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Pneumonia com sintomas, tais como, febre, tosse, dificuldade em respirar
- Edema macular (inchaço na área central da visão da retina na parte posterior do olho) com sintomas, tais como, sombras ou ponto cego no centro da visão, visão enevoada, dificuldade em ver cores ou detalhes
- Redução do número de plaquetas sanguíneas o que aumenta o risco de hemorragia ou de hematoma
- Melanoma maligno (um tipo de cancro da pele que geralmente se desenvolve a partir de um sinal incomum). Possíveis sinais de melanoma incluem sinais que podem mudar de tamanho, forma, elevação ou cor ao longo do tempo, ou novos sinais. Os sinais podem provocar comichão, sangrar ou fazer ferida
- Convulsões, ataques (mais frequentes em crianças e adolescentes do que em adultos)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Uma condição designada por síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES). Os sintomas podem incluir início súbito de dor de cabeça intensa, confusão, convulsões e/ou distúrbios da visão
- Linfoma (um tipo de cancro que afeta o sistema linfático)
- Carcinoma das células escamosas: um tipo de cancro da pele que pode apresentar-se como um nódulo vermelho firme, uma ferida com crosta, ou uma nova ferida numa cicatriz existente

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- Anomalia no eletrocardiograma (inversão da onda T)
- Tumor associado a infeção com vírus herpes humano tipo 8 (Sarcoma de Kaposi)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reações alérgicas, incluindo sintomas de erupção cutânea (erupção na pele) ou urticária com comichão, tumefação dos lábios, língua ou face que têm maior probabilidade de ocorrência no dia em que inicia o tratamento com Gilenya
- Sinais de doença hepática (incluindo insuficiência hepática), tais como o amarelecimento da sua pele ou das partes brancas dos olhos (icterícia), náuseas ou vômitos, dor no lado direito do seu estômago, urina escura (de cor acastanhada), ter menos apetite do que o habitual, cansaço e resultados anormais nos testes de função hepática. Num pequeno número de casos, a insuficiência hepática pode levar a transplante do fígado.
- Risco de uma infeção rara do cérebro chamada Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). Os sintomas da LMP podem ser semelhantes a surtos de esclerose múltipla. Podem surgir também sintomas sem que dê conta por si próprio, tais como alterações de humor ou comportamento, lapsos de memória, dificuldades no discurso e na comunicação, que o seu médico poderá ter que continuar a investigar para excluir a LMP. Portanto, se acredita que a sua esclerose múltipla está a piorar ou se notar, ou aqueles que lhe são próximos notarem, quaisquer sintomas novos ou invulgares, é muito importante que fale com o seu médico assim que possível
- Doença inflamatória após parar o tratamento com Gilenya (conhecida como síndrome inflamatória de reconstituição imunológica ou SIRI)
- Infeções criptocócicas (um tipo de infeção fúngica), incluindo meningite criptocócica com sintomas como dor de cabeça acompanhada de rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas, e /ou confusão
- Carcinoma das células de Merkel (um tipo de cancro da pele). Possíveis sinais de carcinoma das células de Merkel incluem nódulo cor de carne ou vermelho-azulado, indolor, frequentemente na face, cabeça ou pescoço. A exposição prolongada ao sol e um fraco sistema imunitário podem afetar o risco de desenvolver carcinoma das células de Merkel.
- Após o tratamento com Gilenya ser parado, os sintomas de esclerose múltipla podem regressar e podem tornar-se piores do que eram antes ou durante o tratamento.
- Forma autoimune de anemia (quantidade diminuída de eritrócitos) em que os eritrócitos são destruídos (anemia hemolítica autoimune).

Se lhe ocorrer alguma destas situações, **informe imediatamente o seu médico.**

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infeção por vírus da gripe com sintomas, tais como, cansaço, arrepios, garganta inflamada, dores nas articulações ou músculos, febre
- Sensação de pressão ou dor nas bochechas e testa (sinusite)
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Dor de costas
- Aumento dos níveis sanguíneos das enzimas do fígado
- Tosse

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Micose, uma infecção fúngica que afeta a pele (Tinha versicolor)
- Tonturas
- Dor de cabeça intensa acompanhada por náuseas, vômitos e sensibilidade à luz (enxaqueca)
- Nível diminuído de glóbulos brancos (linfócitos, leucócitos)
- Fraqueza
- Irritação da pele com ardor, comichão e vermelhidão (eczema)
- Comichão
- Aumento dos níveis sanguíneos de certos tipos de lípidos (triglicéridos)
- Perda de cabelo
- Falta de ar
- Depressão
- Visão embaçada (ver também a seção sobre o edema macular em “Alguns efeitos indesejáveis podem ser ou tornar-se graves”)
- Hipertensão (Gilenya pode causar um aumento ligeiro da tensão arterial)
- Dor muscular
- Dor nas articulações

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Nível diminuído de certos tipos de glóbulos brancos (neutrófilos)
- Estado depressivo
- Náuseas

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Cancro do sistema linfático (linfoma)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Edema (inchaço) periférico

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Gilenya

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem se encontra danificada ou com sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Gilenya

- A substância ativa é o fingolimod.

Gilenya 0,25 mg cápsulas

- Cada cápsula contém 0,25 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são:
Conteúdo da cápsula: manitol, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilbetadex, estearato de magnésio.
Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).
Tinta de impressão: shellac (E904), óxido de ferro negro (E172), propilenoglicol (E1520), solução concentrada de amónia (E527).

Gilenya 0,5 mg cápsulas

- Cada cápsula contém 0,5 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são:
Conteúdo da cápsula: manitol, estearato de magnésio.
Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).
Tinta de impressão: shellac (E904), etanol anidro, álcool isopropílico, álcool butílico, propilenoglicol (E1520), água purificada, solução concentrada de amónia (E527), hidróxido de potássio, óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), dimeticone.

Qual o aspeto de Gilenya e conteúdo da embalagem

Gilenya 0,25 mg cápsulas tem tampa e corpo de cor marfim. A expressão “FTY0.25 mg” encontra-se impressa na tampa da cápsula com tinta preta e uma banda radial a preto encontra-se impressa no corpo da cápsula.

Gilenya 0,5 mg cápsulas tem corpo opaco branco e uma tampa opaca de cor amarelo brilhante. A expressão “FTY0.5 mg” encontra-se impressa na tampa da cápsula com tinta preta e duas bandas encontram-se impressas no corpo da cápsula com tinta amarela.

Gilenya cápsulas de 0,25 mg encontram-se disponíveis em embalagens contendo 7 ou 28 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Gilenya cápsulas de 0,5 mg encontram-se disponíveis em embalagens contendo 7, 28 ou 98 cápsulas ou em embalagens múltiplas contendo 84 cápsulas (3 embalagens de 28 cápsulas). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1526
Eslovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>