

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fingolimod Tillomed 0.5mg duras cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 0,5 mg de fingolimod (sob a forma de cloridrato).
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Duras cápsulas,

Cápsula dura de 15,8 mm de comprimento com cobertura opaca amarela brilhante, com HP 334 gravado em tinta preta e corpo opaco branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fingolimod Tillomed 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 Tillomed 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.

Fingolimod Tillomed cápsulas 0,5 mg não é adequado para doentes pediátricos com um peso corporal igual ou inferior a 40 kg. Existem outros medicamentos disponíveis que contêm Fingolimod numa dosagem mais baixa (como cápsulas de 0,25 mg).

- 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, utilizando outros medicamentos contendo fingolimod, que se encontram disponíveis numa dosagem mais baixa, e subseqüentemente 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

Fingolimod Tillomed 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

Fingolimod Tillomed 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

Fingolimod Tillomed 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 Tillomed 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.

Fingolimod Tillomed pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).
As cápsulas devem sempre ser engolidas intactas, sem serem abertas.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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).
- 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)

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 Fingolimod. 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 Fingolimod.

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 prescritor 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, Fingolimod 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 Fingolimod 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 Fingolimod 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 Fingolimod não deverá ser iniciado em doentes em tratamento concomitante com estas substâncias (ver também secção 4.5). Nestes doentes, o tratamento com Fingolimod deverá ser considerado apenas se os benefícios antecipados superarem os potenciais riscos. Se o tratamento com Fingolimod 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 suspenso, 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 interrupção 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 Fingolimod, 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 Fingolimod deve ser adiado em doentes com infeção ativa grave até à sua resolução.

Os efeitos de Fingolimod 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 referência 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 Fingolimod 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 interrupção 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 interrupção 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 o Fingolimod 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 Fingolimod. 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 Fingolimod (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 ex: 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 Leucoencefalopatia multifocal progressiva (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. Ocorreram casos de LMP após aproximadamente 2-3 anos de tratamento monoterapêutico sem exposição prévia a natalizumab. Embora o risco estimado pareça aumentar com a exposição cumulativa ao longo do tempo, uma relação exata com a duração do tratamento seja desconhecida. Casos adicionais de LMP ocorreram em doentes que foram previamente tratados com natalizumab, que tem uma associação conhecida com 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. Deve também ser notado que 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. Indícios na ressonância magnética podem ser aparentes antes dos sinais ou sintomas clínicos. Durante a ressonância magnética de rotina (conforme as recomendações nacionais e locais), os médicos devem estar atentos a lesões sugestivas de LMP. A ressonância magnética pode ser considerada como parte de monitorização adicional em doentes considerados 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.

Vírus do papiloma humano

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. 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 Papanicolau, é recomendada como padrão de cuidados.

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 Fingolimod seja interrompido em doentes que desenvolvam edema macular. A decisão acerca do reinício ou não do tratamento com Fingolimod 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 interrompido 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 interrupção 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 Fingolimod. 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, Fingolimod 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 Fingolimod 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 interrompido 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 Fingolimod, deverá ser tomada precaução na administração de Fingolimod 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 Fingolimod.

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. Fingolimod 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, Fingolimod 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 Fingolimod. Ao transferir doentes em tratamento com outra terapêutica de modificação da doença para Fingolimod, a semivida 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 Fingolimod para garantir que os efeitos imunológicos da terapêutica prévia (por exemplo citopenia) estão resolvidos.

Fingolimod geralmente pode ser iniciado imediatamente após a interrupção 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 Fingolimod.

Devido à semivida prolongada do natalizumab, a eliminação normalmente prolonga-se até 2-3 meses após a interrupção. 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 Fingolimod.

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 Fingolimod 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 Fingolimod (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 interrompido.

Mulheres com potencial para engravidar

Devido ao risco para o feto, fingolimod é contra-indicado 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 interrupção 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 surtos graves, deve ser realizada uma ressonância magnética

para excluir lesões tumefativas. A interrupção 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 interrupção 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 interrupção de fingolimod. É indicada precaução ao interromper o tratamento com fingolimod. Se a interrupção de fingolimod é considerada necessária, a possibilidade de recorrência de atividade excepcionalmente 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 Fingolimod, 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 interrupção de Fingolimod pode originar um efeito aditivo no sistema imunitário pelo que deve ser tomada precaução.

É indicada precaução ao interromper o tratamento com fingolimod devido ao risco de rebound (ver “Regresso da atividade da doença (rebound) após interrupção do tratamento” acima). Caso a descontinuação de Fingolimod 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 Fingolimod, 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 Fingolimod 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 Fingolimod.
- Recomenda-se que os doentes pediátricos completem todas as imunizações de acordo com as diretrizes atuais antes de iniciar o tratamento com Fingolimod (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

Antineoplásicas, terapêuticas imunomoduladoras e imunossupressoras

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 Fingolimod Tillomed. 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 Fingolimod Tillomed 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 verapamil 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 Fingolimod Tillomed 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 suspenso.

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 progestagénicos, 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 risco grave para o feto. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 2 meses após interrupção de Fingolimod Tillomed, uma vez que fingolimod demora cerca de 2 meses a ser eliminado após a interrupção 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 interrompido. 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 Fingolimod Tillomed 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 Tillomed sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

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

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%).

Lista tabelada de 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado 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***
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 interrupção de fingolimod***
Afeções oculares	
Frequentes:	Visão enevoada
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 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 seleccionadas

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 Tillomed.

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. 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 Papanicolau, é recomendada como padrão de cuidados.

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 enevoada 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 interrupção de Fingolimod Tillomed. O risco de recorrência após nova provocação não foi avaliado.

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). Fingolimod Tillomed 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 com Fingolimod Tillomed 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 Tillomed 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 Tillomed 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 Tillomed 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 Fingolimod Tillomed 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 Fingolimod 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 interrupção de Fingolimod (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 Fingolimod. 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 $\geq 3x$ LSN (limite superior ao normal) e $\geq 5x$ 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 interrupção 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 $\geq 5x$ 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 (ADEM) 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 Fingolimod 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 interrupção 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, Malignidades).

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 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 dos contactos abaixo.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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 Fingolimod Tillomed 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 Fingolimod Tillomed, 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 \geq 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, Moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), 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 SIP4 poderá contribuir parcialmente para o efeito mas não foi o principal responsável pela depleção linfoide. 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 de Fingolimod Tillomed 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 Fingolimod Tillomed.

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)
Varição 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 EDSS 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 EDSS 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	6%	8%

a 3 meses†		
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 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
Numero de lesões T1 captantes de gadolínio por exame até ao mês 24	n=105	n=95
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 interrompeu 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 (≥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, Fingolimod Tillomed 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 ± 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 Tillomed 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 [14C] 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 o tempo de semivida aparente médio ($t_{1/2}$) 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

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.

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).

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 linfoide), pulmões (aumento de peso, hipertrofia do músculo liso na junção broncoalveolar) 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

Conteúdo da cápsula:

Hidrogenofosfato de cálcio anidro
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula:

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão:

Shellac (E904)
Propilenoglicol (E1520)
Solução concentrada de amónia (E527)
Hidróxido de potássio (Somente tinta preta)
óxido de ferro negro (E172) (Somente tinta preta)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de temperatura de armazenamento. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fingolimod Tillomed 0,5 mg Duras Cápsulas Estão disponíveis em blisters de dose única em PVC/PVDC/alumínio perfurado, cada um contendo 7x1, 28x1, 30x1 ou 98x1 cápsulas duras.

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. Titular da autorização de introdução no mercado

Laboratorios Tillomed Spain S.L.U.
C / Cardenal Marcelo Spinola 8, planta 1, puerta F,
28016, Madrid, Espanha

8. Número(s) da autorização de introdução no mercado

5808621 (7 x1),
5808639 (28 x1),
5808647 (30 x1),
5808654 (98 x1)

9. Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado

16/02/2021

10. Data da revisão do texto

[MM/AAAA]