Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Of. 711 /2017-CG/GADIP/ANVISA

Brasília, 13 de maio de 2017.

Ao Senhor
Gustavo San Martin Elexpe Cardoso
Associação Amigos Múltiplos pela Esclerose - AME
Emilio Ribas, 1056, Sala 508, 5º andar Tijuco
07020-010 - Guaulhos/SP

Ref. Carta s/nº, de 19 de abril de 2017.

Assunto: **Informações acerca de medicamentos com o princípio ativo fingolimode.**

Prezado Senhor,

Em atenção ao ofício acima mencionado, de 19 de abril de 2017, encaminho a Nota Técnica nº 4B/2017-GGMED/ANVISA, elaborada pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, área técnica desta Agência a que o tema está afeto.

Atenciosamente,

LEONARDO BATISTA PAIVA
Chefe de Gabinete

Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Nota Técnica n.º 48 /2017 - GGMED/~~SUMED~~/ANVISA

Referência	Carta s/nº, de 19 de abril de 2017	
Assunto	Fingolimode para Tratamento de Esclerose Múltipla	
Expediente	766045/17-6	Data: 02/05/2017

1. Trata-se de manifestação da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) em resposta à carta s/nº, de 19 de abril de 2017, referente a fingolimode para tratamento de esclerose múltipla.

2. No item 6 da referida carta, há diversos questionamentos à Anvisa, os quais estão transcritos com as respectivas respostas:

a) Para o paciente, há alguma diferença de eficácia entre os medicamentos com o princípio ativo fingolimode disponíveis no mercado brasileiro? Favor explicar.
Informamos que, conforme consta no banco de dados da Anvisa, há dois medicamentos registrados cujo princípio ativo é fingolimode: Gilenya (registro 100681076 - NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A) e Cloridrato de Fingolimode (genérico; registro 102351172 - EMS S/A).
Para que ambos os medicamentos pudessem ser registrados, foi necessário apresentar comprovação de eficácia, segurança e qualidade.
As provas de eficácia e segurança apresentadas para registro de um medicamento novo, conforme legislação, incluem a apresentação de estudos não clínicos e estudos clínicos fase I, II e III realizados com o medicamento objeto do registro.
As provas de segurança e eficácia apresentadas no caso de medicamentos genéricos incluem a apresentação de estudos de bioequivalência, que comparam o medicamento genérico e o medicamento de referência.

b) Para o paciente, há alguma diferença de segurança entre os medicamentos com princípio ativo fingolimode disponíveis no mercado brasileiro? Favor explicar.
Mesma resposta do item a.

c) Há impacto para o paciente, caso inicie seu tratamento com um ou outro medicamento com princípio ativo fingolimode e, no decorrer deste tratamento, troque um medicamento por outro? E com relação a trocas sucessivas? Favor explicar.
A RDC nº 16/2007, alterada pela RDC nº 51/2007, prevê que medicamentos de referência podem ser dispensados quando prescritos pelo nome de marca, pela respectiva Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua falta, pela Denominação Comum Internacional (DCI), podendo ser intercambiável com o medicamento genérico correspondente.
Portanto, medicamentos de referência podem ser dispensados quando a prescrição menciona a DCB, a DCI ou o seu próprio nome de marca.
A RDC nº 16/2007, alterada pela RDC nº 51/2007, prevê a dispensação de medicamentos genéricos quando prescritos pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua falta, pela Denominação Comum Internacional (DCI), ou pelo nome de seu medicamento de referência correspondente.

A Lei 9787/1999 e a RDC 16/2007 preveem a intercambialidade entre o medicamento genérico e o seu medicamento de referência.
Portanto, medicamentos genéricos podem ser dispensados quando a prescrição menciona a DCB, a DCI ou o nome de marca do medicamento de referência correspondente.
Cabe ressaltar que a decisão sobre qual medicamento utilizar e quais as alternativas de substituição é resultante da relação do profissional de saúde habilitado e do paciente. A prescrição continua a critério médico ou de profissional legalmente habilitado.

d) Caso o paciente troque um medicamento com princípio ativo fingolimode por outro (genérico por referência, ou referência por genérico), durante o tratamento, ele deverá se submeter a um novo monitoramento cardíaco por profissional de saúde, pelo fato de haver trocado?
Seguem informações constantes na bula do medicamento referente ao monitoramento cardícaco. Sugerimos avaliação do médico prescritor.

"O início do tratamento com Gilenya™ resulta em uma redução temporária na frequência cardíaca. Após a primeira dose, a redução da frequência cardíaca começa dentro de uma hora e a redução máxima é atingida em até 6 horas. Com a continuação da dosagem, a frequência cardíaca retorna ao valor basal dentro de um mês de tratamento crônico (vide item "Características Farmacológicas", "Frequência e ritmo cardíaco"). Em pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg, a redução na frequência cardíaca medida pelo pulso, é em média 8 batimentos por minuto (bpm) aproximadamente. Frequências cardíacas abaixo de 40 bpm foram raramente observadas (vide item "Reações Adversas"). Pacientes que apresentaram bradicardia mostraram-se geralmente assintomáticos, mas alguns pacientes apresentaram sintomas leves a moderados, incluindo hipotensão, tontura, fadiga e/ou palpitações, que se resolveram dentro das primeiras 24 horas de tratamento. O início do tratamento com Gilenya™ foi associado com atrasos na condução atrioventricular, geralmente bloqueios atrioventriculares de primeiro grau (intervalo PR prolongado no eletrocardiograma). Bloqueios atrioventriculares de segundo grau, geralmente Mobitz tipo I (Wenckebach), foram observados em menos de 0,2% de pacientes recebendo Gilenya™ 0,5 mg em estudos clínicos. As anormalidades de condução foram caracteristicamente transitórias, assintomáticas, geralmente não exigiram tratamento e se resolveram dentro das primeiras 24 horas de tratamento. Durante a utilização pós-comercialização de Gilenya™, foram relatados casos isolados de bloqueio atrioventricular completo transitório e espontaneamente resolvido (vide item "Reações Adversas"). Portanto, no início do tratamento com Gilenya™, recomenda-se que todos os pacientes sejam observados, com aferição da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de 6 horas, para os sinais e sintomas de bradicardia. Todos os pacientes devem realizar um eletrocardiograma antes da primeira dose e após o término do período de 6 horas de monitorização. Caso sintomas pós-dose relacionados à bradiarritmia ocorram, ações apropriadas devem ser iniciadas conforme necessário e o paciente deve ser observado até que os sintomas tenham sido resolvidos. Se o paciente necessitar de intervenção farmacológica durante o período de observação da primeira dose, monitoramento durante a noite, em um centro médico, deve ser instituído e a estratégia de vigilância da primeira dose deve ser repetida após a segunda dose de Gilenya™. Observação adicional até a resolução dos achados também é,requerida: · Se o ritmo cardíaco em 6 horas após a dose for < 45 bpm ou o for o menor valor pós-dose (sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo sobre o coração ainda não foi manifestado); ou · Se o ECG de 6 horas após a primeira dose mostrar novo início de bloqueio atrioventricular de segundo grau ou maior; Se o ECG mostrar um intervalo QT ≥ 500 msec na sexta hora após a primeira dose, os pacientes devem ser monitorados por toda a noite. Devido ao risco de distúrbios graves no ritmo cardíaco, Gilenya™ não deve ser utilizado em pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial. Uma vez que, bradicardia

significante pode ser fracamente tolerada em pacientes com doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão não controlada ou apneia do sono grave e não tratada, Gilenya™ não deve ser utilizado nesses pacientes. Se o tratamento for considerado, as recomendações de um cardiologista devem ser procuradas antes do início do tratamento, a fim de determinar a estratégia de monitoramento mais apropriada, que deve durar pelo menos toda a noite.

Uma vez que, o inicio do tratamento com Gilenya™ resulta em diminuição da frequência cardíaca e, portanto, um prolongamento do intervalo QT, Gilenya™ não deve ser utilizado em pacientes com prolongamento significante do intervalo QT (QTc > 470 msec (mulheres) ou > 450 msec (homens)). Gilenya™ deve ser evitado em pacientes com fatores de risco relevantes para prolongamento QT, por exemplo, hipocalemia, hipomagnesemia ou prolongamento QT congênito. Se o tratamento for considerado, as recomendações de um cardiologista devem ser procuradas antes do início da terapia a fim de determinar a estratégia de monitoramento mais apropriada, que deve durar pelo menos toda a noite. O uso de Gilenya™ em pacientes com histórico de síncope recorrentes ou bradicardia sintomática deve ser baseado na avaliação do risco-benefício global. Se o tratamento for considerado, deve-se procurar o aconselhamento de um cardiologista, a fim de determinar o monitoramento mais apropriado, que deve durar pelo menos toda a noite. Gilenya™ não foi estudado em pacientes com arritmias que necessitam de tratamento com medicamentos de Classe Ia (por ex.: quinidina, procainamida) ou Classe III (por ex.: amiodarona, sotalol). Medicamentos antiarrítmicos de Classe Ia e Classe III foram associados com casos de Torsades de Pointes em pacientes com bradicardia. Uma vez que o início do tratamento com Gilenya™ resulta em frequência cardíaca reduzida, Gilenya™ não deve ser administrado concomitantemente com esses medicamentos. A experiência com Gilenya™ é limitada em pacientes recebendo terapia concomitante com betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio redutores da frequência cardíaca (como verapamil ou diltiazem), ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, ivabradina ou digoxina). Uma vez que, o início do tratamento Gilenya™ também está associado à diminuição da frequência cardíaca (vide "Bradiarritmia"), o uso concomitante destas substâncias durante o início do tratamento com Gilenya™ pode ser associada com bradicardia grave e bloqueio cardíaco. Devido ao potencial efeito aditivo sobre a frequência cardíaca, o tratamento com Gilenya™ geralmente não deve ser iniciado em pacientes que são tratados concomitantemente com estas substâncias. Se o tratamento com Gilenya™ for considerado, deve-se procurar aconselhamento com um cardiologista a respeito da substituição por medicamentos que não reduzam a frequência cardíaca ou o monitoramento adequado durante o inicio do tratamento (deve durar pelo menos toda a noite) (vide Interações Medicamentosas). **Caso a terapia com Gilenya™ seja descontinuada por mais de 2 semanas, os efeitos sobre a frequência cardíaca e condução atrioventricular podem ocorrer novamente após a reintrodução do tratamento com Gilenya™ e as mesmas precauções da primeira dose devem ser aplicadas. Dentro das primeiras duas semanas de tratamento, se houver a interrupção de um dia ou mais, a repetição dos procedimentos de primeira dose é recomendada. Durante as semanas 3 e 4 de tratamento, se houver a interrupção do tratamento por mais de 7 dias, os procedimentos de primeira dose são recomendados.**"

e) Como se dá atualmente para os pacientes usuários do SUS o monitoramento cardíaco no uso da primeira dose do fingolimode?

O questionamento foge às atribuições da GGMED.

f) Como se dá atualmente para os pacientes usuários do SUS o monitoramento pelo cardíaco no recomeço do uso do fingolimode?
O questionamento foge às atribuições da GGMED.

g) Sendo necessário o monitoramento cardiovascular por profissional de saúde na situação da questão d) acima, como será garantido o procedimento pelo SUS?
O questionamento foge às atribuições da GGMED.

É o entendimento que submeto à consideração superior.

Brasília, 16/05/2017

Alessandra P. Dias

Alessandra Paixão Dias
Especialista em Regulação em Vigilância Sanitária
GGMED/SUMED/ANVISA

De acordo.

Brasília, 17/05/17

Ricardo Borges

Ricardo Ferreira Borges
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - SUBSTITUTO
GGMED/ANVISA