

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inzolfi 0,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene fingolimod (come cloridrato) equivalente a 0,5 mg di fingolimod

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsula di 16 mm con testa opaca di colore giallo intenso e corpo opaco di colore bianco; incisione "FTY0.5 mg" di colore nero sulla testa e due bande circolari di colore giallo incise sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Inzolfi è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia (disease-modifying therapy), nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatriche di 10 anni di età e oltre:

- Pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia modificante la malattia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di washout).

oppure

- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella sclerosi multipla.

Inzolfi 0,5 mg capsule non sono adatte per i pazienti pediatriche con un peso corporeo inferiore o equivalente a 40 kg. Altri medicinali contenenti fingolimod sono disponibili in dose più bassa (da 0,25 mg capsule)

Posologia

Negli adulti, la dose raccomandata di fingolimod è una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno.

Nei pazienti pediatriche (10 anni di età e oltre), la dose raccomandata dipende dal peso corporeo:

- Pazienti pediatriche con peso corporeo ≤ 40 kg: una capsula da 0,25 mg per via orale una volta al giorno.
- Pazienti pediatriche con peso corporeo > 40 kg: una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al

giorno.

I pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con le capsule da 0,25 mg e successivamente raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg devono passare al trattamento con le capsule da 0,5 mg.

Nel passaggio da una dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg, si raccomanda di ripetere lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento.

Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento per la prima dose qualora il trattamento venga interrotto per:

- 1 o più giorni durante le prime due settimane di trattamento
- più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento
- più di 2 settimane dopo un mese di trattamento.

Se l'interruzione del trattamento è di durata minore di quella descritta sopra, il trattamento deve continuare con la somministrazione della dose successiva come pianificato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Inzolfi deve essere usato con cautela nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni in quanto i dati di sicurezza ed efficacia disponibili sono insufficienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei principali studi registrativi condotti nella sclerosi multipla, fingolimod non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Sulla base degli studi di farmacologia clinica, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a grave.

Compromissione epatica

Inzolfi non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.3). Sebbene non sia richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, si raccomanda cautela quando si inizia il trattamento in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di fingolimod nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Sono disponibili dati molto limitati nei bambini di età compresa tra 10–12 anni (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Inzolfi può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le capsule devono essere sempre deglutite intatte, senza aprirle.

4.3 Controindicazioni

- Sindrome da immunodeficienza.
- Pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli trattati con terapie immunosoppressive concomitanti o quelli immunocompromessi da terapie precedenti).
- Infezioni attive grave, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi).
- Tumori maligni in fase attiva.
- Grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C).

- Pazienti che nei precedenti 6 mesi hanno avuto infarto del miocardio (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento antiaritmico con medicinali antiaritmici di classe Ia o classe III (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o con blocco AV di terzo grado o con sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con un intervallo QTc basale ≥ 500 msec (vedere paragrafo 4.4).
- Durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Bradiparitmia

L'inizio del trattamento comporta una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare, compresi episodi isolati di blocco atrioventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Dopo la somministrazione della prima dose, la diminuzione della frequenza cardiaca inizia entro un'ora ed è massima entro le prime 6 ore. Nei giorni seguenti questo effetto post-dose persiste, benché generalmente di minore intensità, e solitamente diminuisce nel corso delle settimane successive. Continuando la somministrazione, la frequenza cardiaca media ritorna verso i valori basali entro un mese. Tuttavia in particolari pazienti può accadere che la frequenza cardiaca non ritorni al valore basale entro la fine del primo mese. Le anomalie della conduzione sono state solitamente transitorie e asintomatiche, generalmente non hanno richiesto alcun trattamento e si sono risolte entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento. Se necessario, la diminuzione della frequenza cardiaca indotta da fingolimod può essere invertita dalla somministrazione parenterale di dosi di atropina o isoprenalina.

Tutti i pazienti devono effettuare un elettrocardiogramma e la misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose di Inzolfi e dopo 6 ore. Tutti i pazienti devono essere monitorati per 6 ore per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di bradicardia, con la misurazione ad ogni ora della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) durante queste 6 ore.

Si raccomandano le stesse precauzioni previste per la prima dose di trattamento quando i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg.

Se si dovessero verificare sintomi di bradiparitmia dopo la somministrazione, deve essere dato inizio ad adeguate procedure di gestione clinica del paziente e il monitoraggio deve essere proseguito fino a quando i sintomi non si siano risolti. Qualora un paziente dovesse richiedere un intervento farmacologico durante il monitoraggio dopo la prima dose, il monitoraggio deve essere effettuato sino al mattino successivo in una struttura ospedaliera e deve essere ripetuto dopo la seconda dose di Inzolfi.

Se al termine delle 6 ore il valore della frequenza cardiaca risulta il più basso tra quelli rilevati dopo la somministrazione della prima dose (che suggerisce che l'effetto farmacodinamico massimo sul cuore può non essere ancora manifesto), si deve continuare il monitoraggio per almeno 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenta nuovamente. E' inoltre richiesto un monitoraggio aggiuntivo (almeno sino al mattino successivo e comunque sino a risoluzione dei sintomi) se, dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose, la frequenza cardiaca risulta < 45 battiti al minuto negli adulti, < 55 battiti al minuto nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o < 60 battiti al minuto nei pazienti

pediatriche di età tra 10 e sotto i 12 anni, o se l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrioventricolare di nuova insorgenza di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec. Anche la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio (almeno sino al mattino successivo).

A seconda della durata dell'interruzione e della durata del trattamento (tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la sua interruzione), quando si riprende il trattamento con fingolimod si possono ripresentare gli effetti sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrioventricolare. Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento per la prima dose qualora il trattamento venga interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Casi molto rari di inversione dell'onda T sono stati segnalati in pazienti adulti trattati con fingolimod. In caso di inversione dell'onda T, il medico si deve assicurare che non vi siano segni o sintomi di ischemia miocardica associata. Se si sospetta la presenza di ischemia miocardica, si raccomanda di consultare un cardiologo.

A causa del rischio di gravi disturbi del ritmo o di significativa bradicardia, fingolimod non deve essere utilizzato in pazienti con blocco seno-atriale, storia di bradicardia sintomatica, sincope ricorrente o arresto cardiaco, o in pazienti con significativo prolungamento del tratto QT (QTc >470 msec [donne adulte] QTc >460msec [bambine] o > 450 msec [uomini adulti e bambini], ipertensione non controllata o grave apnea notturna (vedere anche paragrafo 4.3). Il trattamento con fingolimod deve essere considerato in questi pazienti solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali e prima di iniziare il trattamento si deve consultare un cardiologo per definire il monitoraggio più adeguato. Si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo per l'inizio del trattamento (vedere anche paragrafo 4.5).

Fingolimod non è stato studiato in pazienti con aritmie che richiedono un trattamento con antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o classe III (es. amiodarone, sotalolo). Gli antiaritmici di classe Ia e di classe III sono stati associati a casi di torsione di punta in pazienti con bradicardia (vedere paragrafo 4.3)

L'esperienza con fingolimod nei pazienti in trattamento concomitante con beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio che provocano diminuzione della frequenza cardiaca (come verapamil o diltiazem), o con altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. ivabradina, digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina) è limitata. Poiché l'inizio del trattamento con fingolimod è anche associato alla diminuzione della frequenza cardiaca (vedere anche paragrafo 4.8 Bradiaritmia), l'uso concomitante di questi farmaci all'inizio del trattamento può essere associato a bradicardia grave e a blocco cardiaco. A causa dei potenziali effetti additivi sulla frequenza cardiaca, il trattamento con fingolimod non deve essere iniziato in pazienti che sono in terapia con questi farmaci (vedere anche paragrafo 4.5). In questi pazienti il trattamento con Inzolfi deve essere considerato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali. Se si prende in considerazione la terapia con fingolimod, prima di iniziare il trattamento si raccomanda di consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non provochino diminuzione della frequenza cardiaca. Qualora non fosse possibile interrompere il trattamento con questi farmaci, si deve consultare un cardiologo per definire un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento. Si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo (vedere anche paragrafo 4.5).

Intervallo QT

In uno studio approfondito sull'intervallo QT condotto con dosi di fingolimod di 1,25 mg o 2,5 mg, allo stato stazionario (quando l'effetto cronotropo negativo di fingolimod era ancora presente) il trattamento con fingolimod ha indotto un prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc), con il limite superiore del 90% dell'intervallo di confidenza $\leq 13,0$ ms. Non è stata osservata una correlazione dose-risposta o esposizione-risposta tra fingolimod e il prolungamento dell'intervallo QTc. Non è stato osservato un segnale che suggerisca in modo coerente che il trattamento con fingolimod possa aumentare l'incidenza delle anomalie dell'intervallo QTc, né come valore assoluto né come variazione rispetto al basale.

Non è noto il significato clinico di questi risultati. Negli studi in pazienti con sclerosi multipla non è stato osservato alcun prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT, ma i pazienti a rischio di sviluppare prolungamento dell'intervallo QT non sono stati inclusi negli studi clinici.

È meglio evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc nei pazienti con significativi fattori di rischio, quali ad esempio ipokaliemia o prolungamento congenito dell'intervallo QT.

Effetti immunosoppressivi

Fingolimod ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti a rischio di infezioni, comprese infezioni opportunistiche che possono essere fatali, e aumenta il rischio di sviluppare linfomi e altri tumori maligni, in particolare quelli cutanei. I medici devono monitorare attentamente i pazienti, specialmente quelli con condizioni concomitanti o fattori noti, come una precedente terapia immunosoppressiva. Se si sospetta questo rischio, l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione caso per caso (vedere anche paragrafo 4.4 "Infezioni" e "Tumori cutanei" e paragrafo 4.8 "Linfomi").

Infezioni

Un effetto farmacodinamico rilevante di fingolimod è la riduzione dose-dipendente della conta dei linfociti periferici fino al 20-30% dei valori basali. Ciò è dovuto al sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidei (vedere paragrafo 5.1).

Prima dell'inizio del trattamento con fingolimod deve essere disponibile un emocromo completo recente (cioè effettuato nei 6 mesi precedenti o dopo l'interruzione della terapia precedente). Si raccomanda inoltre durante il trattamento di valutare l'emocromo periodicamente dopo 3 mesi e successivamente almeno annualmente, e in caso di insorgenza di segni di infezione. Una conta linfocitaria assoluta inferiore a $0,2 \times 10^9 / l$, se confermata, deve condurre all'interruzione del trattamento fino a ritorno al valore normale, in quanto negli studi clinici nei pazienti con conta linfocitaria assoluta inferiore a $0,2 \times 10^9 / l$ il trattamento con fingolimod è stato interrotto.

L'inizio del trattamento con fingolimod deve essere posticipato nei pazienti con infezioni gravi in corso fino alla guarigione.

Gli effetti di fingolimod sul sistema immunitario possono aumentare il rischio di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.8). Devono essere messe in atto efficaci strategie diagnostiche e terapeutiche nei pazienti in trattamento con fingolimod che presentano sintomi di infezioni. Quando si valuta un paziente con una sospetta infezione potenzialmente grave, si deve considerare la possibilità di rivolgersi a un medico esperto nel trattamento delle infezioni. I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente i sintomi di infezione al proprio medico.

Se in un paziente si sviluppa un'infezione grave si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con fingolimod e valutare il rapporto beneficio-rischio prima di riprendere il trattamento.

L'eliminazione di fingolimod dopo l'interruzione della terapia può richiedere fino a due mesi e pertanto si deve continuare a sorvegliare la comparsa di infezioni durante questo periodo. I pazienti devono essere istruiti a segnalare i sintomi di infezione nei due mesi successivi all'interruzione di fingolimod.

Infezione virale da herpes

Casi gravi, a rischio di vita e talvolta fatali di encefalite, meningite e meningoencefalite causati da virus herpes simplex e da virus varicella zoster si sono verificati con fingolimod in qualsiasi momento durante il trattamento. Se si verificano encefalite erpetica, meningite o meningoencefalite, il trattamento con fingolimod deve essere interrotto e deve essere somministrato un appropriato trattamento per le rispettive infezioni. È necessario che i pazienti siano valutati in merito al loro stato

di immunità per la varicella prima di iniziare il trattamento con Inzolfi. In assenza di storia di varicella confermata da un medico o di prove che attestino che sia stato effettuato un ciclo vaccinale completo contro la varicella, si raccomanda di sottoporre i pazienti al dosaggio degli anticorpi verso il virus varicella-zoster (VZV) prima di iniziare la terapia con fingolimod. Per i pazienti con titolo anticorpale negativo si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella prima di iniziare il trattamento con Inzolfi (vedere paragrafo 4.8). L'inizio del trattamento con fingolimod deve essere posticipato di 1 mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace.

Meningite criptococcica

Casi di meningite criptococcica (un'infezione fungina), talvolta fatali, sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing dopo circa 2-3 anni di trattamento, sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano sintomi e segni compatibili con la meningite criptococcica (es. cefalea accompagnata da disturbi mentali come confusione, allucinazioni e/o disturbi della personalità) devono essere sottoposti ad una tempestiva valutazione diagnostica. Se la diagnosi di meningite criptococcica è confermata, fingolimod deve essere sospeso e si deve iniziare un trattamento appropriato. Una consultazione multidisciplinare (es. specialista in malattie infettive) deve essere eseguita se si ritiene necessaria la ripresa del trattamento con fingolimod.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è stata segnalata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) durante trattamento con fingolimod (vedere paragrafo 4.8). La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può rivelarsi fatale o determinare grave disabilità. Casi di PML si sono verificati dopo circa 2-3 anni di trattamento in monoterapia senza precedente esposizione a natalizumab. Sebbene sembri che il rischio stimato aumenti con l'esposizione cumulativa nel tempo, una relazione precisa con la durata del trattamento non è nota. Ulteriori casi di PML si sono verificati in pazienti che erano stati trattati in precedenza con natalizumab, di cui è nota l'associazione con la PML. La PML si può verificare solo in presenza di un'infezione da JCV. Se si effettua il test per la ricerca del JCV, si deve considerare che l'influenza della linfopenia sull'accuratezza del test per gli anticorpi anti-JCV non è stata studiata in pazienti trattati con fingolimod. Si deve anche sottolineare che un test negativo per gli anticorpi anti-JCV non esclude la possibilità di una successiva infezione da JCV. Prima di iniziare il trattamento con fingolimod deve essere disponibile una risonanza magnetica (RM) basale (di norma effettuata entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) da usare come riferimento. I risultati della RM possono essere evidenti prima di segni o sintomi clinici. Durante le RM di routine (in accordo con le raccomandazioni nazionali e locali), i medici devono prestare attenzione alle lesioni indicative di PML. La RM può essere considerata nell'ambito di un aumento del livello di vigilanza in pazienti considerati ad aumentato rischio di PML. Casi di PML asintomatica sulla base dei risultati della RM e di positività per JCV DNA nel liquido cerebrospinale sono stati riportati in pazienti trattati con fingolimod. In caso di sospetta PML, si deve eseguire immediatamente una RM con finalità diagnostiche e si deve interrompere il trattamento con fingolimod fino a quando la PML non sia stata esclusa.

Infezione da papilloma virus umano

Nella fase successiva all'immissione in commercio, casi di infezione da papilloma virus umano (HPV), compresi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV, sono stati riportati durante il trattamento con fingolimod. A causa delle proprietà immunosoppressive di fingolimod, si deve prendere in considerazione la vaccinazione contro il virus HPV prima di iniziare il trattamento con fingolimod, tenendo conto delle raccomandazioni sulla vaccinazione. Si raccomanda lo screening per il cancro, compreso il Pap test, come da standard di cura.

Edema maculare

È stato riportato edema maculare con o senza disturbi visivi nello 0,5% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg, principalmente nei primi 3-4 mesi di terapia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda pertanto una valutazione oftalmologica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento. Se i pazienti segnalano

disturbi visivi in qualsiasi momento durante il trattamento, si deve effettuare un esame del fondo oculare, compresa la macula. I pazienti con storia di uveite e i pazienti con diabete mellito sono a maggior rischio di sviluppare edema maculare (vedere paragrafo 4.8).

Fingolimod non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla e concomitante diabete mellito. Si raccomanda che i pazienti con sclerosi multipla e concomitante diabete mellito o con storia di uveite vengano sottoposti ad una valutazione oftalmologica prima di iniziare la terapia e a controlli di follow-up durante il trattamento.

La prosecuzione del trattamento in pazienti con edema maculare non è stata studiata. Si raccomanda di interrompere il trattamento con Inzolfi se in un paziente si verifica edema maculare. Per decidere se la terapia debba essere o meno ripresa dopo la guarigione, è necessario tenere in considerazione i potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

Danno epatico

In pazienti con sclerosi multipla trattati con fingolimod sono stati segnalati aumenti dei livelli degli enzimi epatici, in particolare dell'alanino aminotransferasi (ALT) ma anche della gamma glutamiltranspeptidasi (GGT) e dell'aspartato transaminasi (AST). Sono stati riportati anche alcuni casi di insufficienza epatica acuta che hanno richiesto trapianto di fegato e di danno epatico clinicamente significativo. Segni di danno epatico, inclusi enzimi epatici marcatamente elevati nel siero e bilirubina totale elevata, si sono verificati già dieci giorni dopo la prima somministrazione e sono stati riportati anche dopo l'uso prolungato. Negli studi clinici si sono verificati aumenti dei livelli di ALT ≥ 3 volte il limite superiore del range di normalità (ULN) nell'8,0% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg rispetto al 1,9% dei pazienti trattati con placebo. Aumenti di 5 volte il limite superiore del range di normalità si sono verificati nel 1,8% dei pazienti trattati con fingolimod e nello 0,9% dei pazienti trattati con placebo. Negli studi clinici il trattamento con fingolimod veniva interrotto se l'aumento era >5 volte il limite superiore del range di normalità. In alcuni pazienti sottoposti nuovamente al trattamento dopo sospensione, si è riverificato innalzamento delle transaminasi epatiche, a conferma di una relazione esistente tra questo aumento e fingolimod. Negli studi clinici, aumenti delle transaminasi epatiche si sono verificati in qualsiasi momento durante il trattamento, anche se la maggior parte si è verificata nei primi 12 mesi. I livelli delle transaminasi epatiche sono ritornati ai valori normali approssimativamente 2 mesi dopo l'interruzione di fingolimod.

Fingolimod non è stato studiato nei pazienti con grave danno epatico preesistente (Child-Pugh classe C) e pertanto non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

A causa delle proprietà immunosoppressive di fingolimod, nei pazienti con epatite virale attiva in corso si deve ritardare l'inizio del trattamento fino alla risoluzione della fase attiva.

Prima dell'inizio del trattamento devono essere disponibili analisi recenti (cioè effettuate nei 6 mesi precedenti) dei livelli delle transaminasi e della bilirubina. In assenza di sintomi clinici, i livelli delle transaminasi epatiche e della bilirubina sierica devono essere controllati dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento e in seguito periodicamente fino a 2 mesi dopo l'interruzione di fingolimod. In assenza di sintomi clinici, se i livelli di transaminasi epatiche sono maggiori di 3 volte ma minori di 5 volte il limite di normalità (ULN) senza incremento della bilirubina sierica, si deve predisporre un più frequente monitoraggio, comprese le misurazioni di bilirubina sierica e della fosfatasi alcalina (ALP), per determinare se si verificano ulteriori aumenti e per discernere se è presente un'eziologia alternativa della disfunzione epatica. Se i livelli di transaminasi epatiche sono almeno 5 volte l'ULN o almeno 3 volte l'ULN associati a un qualsiasi aumento della bilirubina sierica, il trattamento con Inzolfi deve essere interrotto. Si deve continuare il monitoraggio epatico. Se i livelli sierici ritornano nella norma (anche nel caso sia stata identificata una causa alternativa della disfunzione epatica), il trattamento con Inzolfi può essere ripreso sulla base di una attenta valutazione beneficio-rischio del paziente.

Nei pazienti che presentano sintomi di disfunzione epatica, come nausea inspiegabile, vomito, dolore

addominale, affaticamento, anoressia, ittero e/o colorazione scura delle urine, devono essere valutati prontamente i livelli degli enzimi epatici e della bilirubina e qualora sia confermato un danno epatico significativo il trattamento deve essere interrotto. Il trattamento non deve essere ripreso a meno che possa essere stabilita una plausibile eziologia alternativa per i segnali e i sintomi di danno epatico.

Sebbene non vi siano dati per stabilire che i pazienti con malattia epatica preesistente presentino un maggior rischio di sviluppo di elevati valori nei test di funzionalità epatica, si deve prestare cautela quando si somministra fingolimod a pazienti con storia di malattia epatica significativa.

Effetti sulla pressione arteriosa

I pazienti con ipertensione non controllata dai medicinali sono stati esclusi dagli studi clinici condotti prima della commercializzazione di fingolimod; pertanto, si raccomanda un'attenzione particolare se pazienti con ipertensione non controllata vengono trattati con fingolimod.

Negli studi clinici condotti nei pazienti con sclerosi multipla, il trattamento con fingolimod 0,5 mg è stato associato ad un aumento medio di circa 3 mmHg della pressione sistolica e di circa 1 mmHg della pressione diastolica: questi aumenti si sono manifestati circa 1 mese dopo l'inizio del trattamento e si sono mantenuti con la prosecuzione del trattamento. In uno studio controllato verso placebo della durata di due anni l'ipertensione è stata segnalata come evento avverso nel 6,5% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg e nel 3,3% dei pazienti trattati con placebo. Pertanto la pressione deve essere controllata regolarmente durante il trattamento.

Effetti sul sistema respiratorio

Durante il trattamento con fingolimod sono state osservate lievi diminuzioni dose-dipendenti dei valori del volume espiratorio forzato (FEV1) e della capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO), diminuzioni che si sono verificate nel primo mese e sono rimaste stabili nel corso del trattamento. Fingolimod deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi disturbi respiratori, fibrosi polmonare e broncopneumopatia cronica ostruttiva (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing con la dose di 0,5 mg sono stati segnalati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) (vedere paragrafo 4.8). I sintomi segnalati includevano insorgenza improvvisa di cefalea di grave intensità, nausea, vomito, alterazione dello stato mentale, disturbi visivi e crisi convulsive. I sintomi della PRES sono generalmente reversibili ma possono evolvere in ictus ischemico o emorragia cerebrale. Un ritardo nella diagnosi e nel trattamento può portare a conseguenze neurologiche permanenti. Se si sospetta la presenza di PRES, il trattamento con Inzolfi deve essere interrotto.

Trattamento precedente con terapie immunosoppressive o immunomodulatorie

Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di fingolimod quando i pazienti passano da una terapia con teriflunomide, dimetilfumarato o alemtuzumab a Inzolfi. Quando i pazienti passano da un'altra terapia disease modifying a Inzolfi, si deve tenere in considerazione l'emivita e il meccanismo d'azione dell'altra terapia per evitare un effetto additivo sul sistema immunitario e, nello stesso tempo, ridurre al minimo il rischio di riattivazione della malattia. Si raccomanda di valutare un emocromo prima di iniziare il trattamento con Inzolfi per accertarsi che gli effetti sul sistema immunitario indotti dalla terapia precedente (es. citopenia) si siano risolti.

Generalmente il trattamento con fingolimod può essere iniziato immediatamente dopo l'interruzione della terapia con interferone o glatiramer acetato.

Nel caso del dimetilfumarato, il periodo di washout deve essere sufficiente a ripristinare un adeguato emocromo prima di iniziare il trattamento con Inzolfi.

A causa della lunga emivita di natalizumab, generalmente l'eliminazione richiede fino a 2-3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Anche teriflunomide è eliminata lentamente dal plasma. Senza una procedura di eliminazione accelerata, la clearance di teriflunomide dal plasma può richiedere da

parecchi mesi fino a 2 anni. Si raccomanda di eseguire una procedura di eliminazione accelerata, come descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di teriflunomide, o, in alternativa, il periodo di washout non deve essere inferiore ai 3,5 mesi. Si deve prestare cautela quando i pazienti passano da una terapia con natalizumab o teriflunomide a fingolimod per quanto riguarda i potenziali effetti concomitanti sul sistema immunitario.

Alemtuzumab ha effetti immunosoppressivi intensi e prolungati. Poiché la reale durata di questi effetti non è nota, si raccomanda di non iniziare il trattamento con Inzolfi dopo alemtuzumab a meno che i benefici del trattamento per il singolo paziente non siano chiaramente superiori ai rischi.

La decisione di co-somministrare trattamenti prolungati a base di corticosteroidi deve essere presa dopo attenta valutazione.

Co-somministrazione con potenti induttori del CYP450

Fingolimod deve essere usato con cautela in associazione a potenti induttori del CYP450. Si raccomanda di non co-somministrare l'erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

Tumori maligni

Tumori maligni cutanei

Vi sono state segnalazioni di carcinoma basocellulare (BCC) e altri tumori cutanei tra cui il melanoma maligno, il carcinoma a cellule squamose, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma a cellule di Merkel, in pazienti in trattamento con fingolimod (vedere paragrafo 4.8). È necessario sorvegliare la comparsa di lesioni cutanee e si raccomanda di eseguire un controllo medico della cute all'inizio del trattamento e successivamente ogni 6-12 mesi tenendo in considerazione il giudizio clinico. Il paziente deve rivolgersi ad un dermatologo in caso di lesioni sospette.

Poiché esiste un rischio potenziale di escrescenze cutanee maligne, ai pazienti trattati con fingolimod deve essere sconsigliata l'esposizione alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA.

Linfomi

Vi sono stati casi di linfoma in studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.8). I casi riportati erano di natura eterogenea, principalmente linfoma non-Hodgkin, compresi linfomi a cellule B e a cellule T. Sono stati osservati casi di linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide). È stato anche osservato un caso fatale di linfoma a cellule B con positività per il virus Epstein-Barr. Se si sospetta un linfoma, il trattamento deve essere interrotto.

Donne in età fertile

A causa del rischio per il feto, l'uso di fingolimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Prima dell'inizio del trattamento, le donne in età fertile devono essere informate sul rischio per il feto, devono avere un test di gravidanza negativo e devono fare uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.6 e le informazioni presenti nel pacchetto informativo per il medico).

Lesioni tumefattive

Nel post marketing sono stati segnalati rari casi di lesioni tumefattive associate a una ricaduta di SM. In caso di ricadute gravi, si deve effettuare una RM per escludere la presenza di lesioni tumefattive. L'interruzione del trattamento deve essere considerata dal medico su base individuale, tenendo in considerazione i benefici e i rischi per il singolo paziente.

Ritorno dell'attività della malattia (effetto rebound) dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod

Nel post marketing, raramente sono state osservate severe esacerbazioni della malattia in alcuni

pazienti che avevano interrotto il trattamento con fingolimod. Questo è stato generalmente osservato entro 12 settimane dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod ma è stato anche segnalato fino a 24 settimane dopo la sospensione di fingolimod. Si raccomanda pertanto cautela quando si interrompe la terapia con fingolimod. Se si considera necessario interrompere il trattamento con fingolimod, la possibilità di un ritorno di malattia con attività eccezionalmente elevata deve essere tenuta in considerazione e i pazienti devono essere controllati per segni e sintomi rilevanti e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento appropriato (vedere sotto "Interruzione della terapia")

Interruzione della terapia

Sulla base dell'emivita del farmaco, nel caso si decida di interrompere il trattamento con fingolimod, è necessario lasciare un intervallo di 6 settimane senza terapia, per permettere di eliminare fingolimod dal sangue (vedere paragrafo 5.2). La conta dei linfociti ritorna progressivamente ai valori di normalità entro 1-2 mesi dall'interruzione della terapia nella maggior parte dei pazienti (vedere paragrafo 5.1) sebbene il recupero completo possa richiedere un tempo significativamente più lungo in alcuni pazienti. L'avvio di altre terapie durante tale intervallo di tempo comporta un'esposizione concomitante a fingolimod. L'uso di farmaci immunosoppressori subito dopo l'interruzione della somministrazione di Inzolfi può determinare un effetto additivo sul sistema immunitario e pertanto si raccomanda cautela.

Si raccomanda cautela anche quando si interrompe la terapia con fingolimod per il rischio di un effetto rebound (vedere sopra "Ritorno dell'attività della malattia (effetto rebound) dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod"). Se si ritiene necessario sospendere il trattamento con fingolimod, i pazienti devono essere controllati durante questo periodo per identificare i segnali rilevanti di un possibile effetto rebound.

Interferenza con i dosaggi sierologici

Poiché fingolimod riduce la conta dei linfociti ematici, tramite la loro redistribuzione negli organi linfoidi secondari, questa non può essere utilizzata per valutare lo stato linfocitario di un paziente trattato con Inzolfi. Gli esami di laboratorio che prevedono l'utilizzo di cellule mononucleari circolanti richiedono volumi ematici maggiori a causa della riduzione nel numero dei linfociti circolanti.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è simile a quello negli adulti e pertanto le avvertenze e precauzioni per gli adulti si applicano anche ai pazienti pediatrici.

In particolare, quando fingolimod è prescritto ai pazienti pediatrici si deve considerare quanto segue:

- Al momento della prima somministrazione devono essere seguite precauzioni (vedere sopra "Bradiparitmia"). Le stesse precauzioni previste per la prima somministrazione sono raccomandate quando i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg.
- Nello studio controllato pediatrico D2311, sono stati riportati casi di crisi convulsive, ansia, umore depresso e depressione con una maggiore incidenza nei pazienti trattati con fingolimod rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a. Si richiede cautela in questo sottogruppo di popolazione (vedere "Popolazione pediatrica" al paragrafo 4.8).
- Lievi isolati aumenti di bilirubina sono stati osservati nei pazienti pediatrici in trattamento con fingolimod.
- Si raccomanda che i pazienti pediatrici completino tutte le immunizzazioni in accordo con le linee guida in vigore sull'immunizzazione prima di iniziare la terapia con fingolimod (vedere sopra "Infezioni")
- Sono disponibili dati molto limitati nei bambini di età compresa tra 10–12 anni, di peso corporeo inferiore ai 40 kg o con stadio di Tanner < 2 (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Si richiede cautela in questi sottogruppi per via della disponibilità molto limitata di conoscenze derivanti dallo studio clinico;
- non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive

Le terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non devono essere somministrate in concomitanza, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Si deve procedere con cautela anche quando i pazienti iniziano la terapia con fingolimod dopo aver interrotto il trattamento con terapie a lunga durata d'azione con effetti sul sistema immunitario, come ad esempio natalizumab, teriflunomide o mitoxantrone (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici sulla sclerosi multipla il trattamento concomitante delle ricadute con un breve ciclo di corticosteroidi non è stato associato ad un aumentato tasso di infezioni.

Vaccinazioni

Durante il trattamento e fino a due mesi dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod le vaccinazioni possono risultare meno efficaci. L'uso di vaccini vivi attenuati può determinare un rischio di infezioni e deve pertanto essere evitato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Sostanze che inducono bradicardia

Fingolimod è stato studiato in combinazione con atenololo e diltiazem. Quando fingolimod è stato somministrato con atenololo in uno studio di interazione condotto in volontari sani, all'inizio del trattamento si è verificata una riduzione aggiuntiva del 15% della frequenza cardiaca; tale effetto non si è osservato con diltiazem. A causa del potenziale effetto additivo sulla frequenza cardiaca, il trattamento con fingolimod non deve essere iniziato nei pazienti che assumono beta-bloccanti o altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca, come gli antiaritmici di classe Ia e III, i bloccanti del canale del calcio (come ad esempio verapamil o diltiazem), ivabradina, digossina, anticolinesterasici o pilocarpina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se per questi pazienti si prende in considerazione il trattamento con fingolimod, si deve consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non provochino diminuzione della frequenza cardiaca oppure per definire un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento. Qualora non fosse possibile interrompere il trattamento con i farmaci che diminuiscono la frequenza cardiaca, si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

Modificazioni della farmacocinetica di fingolimod indotte da altre sostanze

Fingolimod è metabolizzato principalmente dal CYP4F2. Anche altri enzimi come il CYP3A4 possono intervenire nella sua metabolizzazione, particolarmente nel caso di potente induzione del CYP3A4. Non è da attendersi che i potenti inibitori delle proteine trasportatrici influenzino il comportamento di fingolimod. La co-somministrazione di fingolimod con chetoconazolo ha determinato, tramite inibizione del CYP4F2, un aumento di 1,7 volte dell'esposizione (AUC) a fingolimod e a fingolimod fosfato. Si deve usare cautela nel somministrare fingolimod con sostanze che possono inibire il CYP3A4 (inibitori delle proteasi, antifungini azolici, alcuni macrolidi come claritromicina o telitromicina).

La somministrazione concomitante di carbamazepina 600 mg due volte al giorno, raggiunto lo stato stazionario, e di una dose singola di fingolimod 2 mg ha ridotto l'AUC di fingolimod e del suo metabolita del 40% circa. Altri potenti induttori dell'enzima CYP3A4, come ad esempio rifampicina, fenobarbitale, fenitoina, efavirenz e l'erba di san Giovanni, possono indurre una riduzione dell'AUC di fingolimod e del suo metabolita almeno di questa entità. Poiché questo può potenzialmente comprometterne l'efficacia, si deve procedere con cautela quando si somministrano in combinazione. La somministrazione concomitante con l'erba di San Giovanni non è comunque raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Modificazioni della farmacologia di altre sostanze indotte da fingolimod

È improbabile che fingolimod interagisca con sostanze metabolizzate principalmente dagli enzimi del CYP450 o da substrati delle principali proteine trasportatrici.

La co-somministrazione di fingolimod con ciclosporina non ha determinato alcun cambiamento

nell'esposizione alla ciclosporina o a fingolimod. Pertanto, non è da attendersi che fingolimod modifichi la farmacocinetica dei medicinali che sono substrati del CYP3A4.

La co-somministrazione di fingolimod con contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel) non ha comportato alcun cambiamento nell'esposizione ai contraccettivi orali. Non sono stati condotti studi di interazione con contraccettivi orali contenenti progestinici; tuttavia non è da attendersi un effetto di fingolimod sull'esposizione a tali farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

L'uso di fingolimod è controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, prima di iniziare il trattamento in donne potenzialmente fertili, deve essere disponibile un test di gravidanza negativo e devono essere fornite informazioni sui gravi rischi per il feto. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod poiché fingolimod richiede circa 2 mesi per essere eliminato dall'organismo dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Misure specifiche sono anche incluse nel pacchetto informativo per il medico. Queste misure devono essere implementate prima della prescrizione di fingolimod a pazienti di sesso femminile e durante il trattamento.

Quando si interrompe la terapia con fingolimod per pianificare una gravidanza, deve essere considerata la possibilità di un ritorno dell'attività della malattia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Sulla base dell'esperienza nell'uomo, i dati post-marketing suggeriscono che l'uso di fingolimod è associato ad un aumento di 2 volte del rischio di gravi malformazioni congenite quando è somministrato durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale (2-3%; EUROCAT).

Le seguenti gravi malformazioni sono state segnalate più frequentemente:

- Malattia cardiaca congenita come difetti del setto atriale e ventricolare, tetralogia di Fallot
- Anomalie renali
- Anomalie muscoloscheletriche

Non vi sono dati sugli effetti di fingolimod sul travaglio e sul parto.

Studi animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, compresa la perdita del feto e difetti d'organo, in particolare tronco arterioso persistente e difetto del setto ventricolare (vedere paragrafo 5.3). Inoltre è noto che il recettore su cui agisce fingolimod (sfingosina 1-fosfato) è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi

Di conseguenza, fingolimod è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Fingolimod deve essere interrotto 2 mesi prima di pianificare una gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento, fingolimod deve essere interrotto. Deve essere fornita consulenza medica sul rischio di effetti dannosi per il feto associati con il trattamento e devono essere effettuati esami ecografici.

Allattamento

Fingolimod è escreto nel latte di animali trattati durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). A causa delle potenziali reazioni avverse gravi a fingolimod nei lattanti, le donne in trattamento con Inzolfi non devono allattare con latte materno.

Fertilità

I dati degli studi preclinici non indicano che fingolimod sia associato a un maggior rischio di riduzione

della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fingolimod non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia talvolta, all'inizio del trattamento, possono verificarsi capogiri o sonnolenza. Quando si inizia fingolimod si raccomanda di tenere in osservazione i pazienti per 6 ore (vedere paragrafo 4.4 Bradiaritmia).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti (incidenza $\geq 10\%$) alla dose di 0,5 mg sono state mal di testa (24,5%), aumento degli enzimi epatici (15,2%), diarrea (12,6%), tosse (12,3%), influenza (11,4%), sinusite (10,9%) e mal di schiena (10,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse riportate negli studi clinici e quelle derivanti dall'esperienza post-marketing con Inzolfi mediante segnalazioni spontanee o da casi di letteratura. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni

Molto comune:

Influenza
Sinusite

Comune:

Infezioni da herpes virus
Bronchite

Non comune:

Tinea versicolor
Polmonite

Non nota:

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**
Infezioni da Cryptococcus**

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Comune:

Carcinoma basocellulare

Non comune:

Melanoma maligno****

Raro:

Linfoma***

Molto raro:

Carcinoma a cellule squamose****

Non nota:

Sarcoma di Kaposi****

Carcinoma a cellule di Merkel***

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune:

Linfopenia

Leucopenia

Non comune:

Trombocitopenia

Non nota:

Anemia emolitica autoimmune***

Edema periferico ***

Disturbi del sistema immunitario

Non nota:

Reazioni di ipersensibilità, inclusi eruzione cutanea, orticaria e angioedema subito dopo

l'inizio del trattamento***

Disturbi psichiatrici

Comune: Depressione
Non comune: Umore depresso

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Cefalea
Comune: Capogiri
Emicrania
Non comune: Crisi convulsiva
Raro: Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)*
Non nota: Grave esacerbazione della malattia dopo l'interruzione del trattamento di fingolimod***

Patologie dell'occhio

Comune: Visione offuscata
Non comune: Edema maculare

Patologie cardiache

Comune: Bradicardia
Blocco atrioventricolare
Molto raro: Inversione dell'onda T ***

Patologie vascolari

Comune: Ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: Tosse
Comune: Dispnea

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Diarrea
Non comune: Nausea***

Patologie epatobiliari

Non nota: Insufficienza epatica acuta***

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Eczema
Alopecia
Prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: Dolore dorsale
Comune: Mialgia
Artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Astenia

Esami diagnostici

Molto comune:	Enzimi epatici aumentati (aumento dei livelli di ALT, gamma glutamiltransferasi, aspartato transaminasi)
Comune:	Peso diminuito *** Aumento dei livelli ematici dei trigliceridi
Non comune:	Diminuzione della conta dei neutrofili

* La categoria di frequenza degli eventi è stata basata su un'esposizione a fingolimod stimata di circa 10.000 pazienti in tutti gli studi clinici.

** PML e infezioni criptococciche (inclusi casi di meningite criptococcica) sono state segnalate nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

*** Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura.

**** La categoria di frequenza e la valutazione del rischio sono state basate su un'esposizione a fingolimod 0,5 mg stimata di oltre 24.000 pazienti in tutti gli studi clinici.

Descrizione di alcune specifiche reazioni avverse

Infezioni

Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, il tasso generale di infezioni (65,1%) riportato con la dose di 0,5 mg è risultato simile a quello osservato con il placebo. Tuttavia le infezioni delle basse vie respiratorie, principalmente bronchiti e, in misura minore, infezioni erpetiche e polmoniti, sono risultate più frequenti nei pazienti trattati con fingolimod.

Sono stati segnalati alcuni casi di infezione erpetica disseminata, inclusi casi fatali, anche con la dose di 0,5 mg.

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di infezioni da patogeni opportunisti, come ad esempio patogeni virali (es. virus varicella-zoster [VZV], virus di John Cunningham [JCV] responsabile della leucoencefalopatia multifocale progressiva, virus herpes simplex [HSV]), fungini (es. criptococchi incluso quello responsabile della meningite criptococcica) o batterici (es. micobatterio atipico), alcuni dei quali sono stati fatali (vedere paragrafo 4.4). Nella fase successiva all'immissione in commercio, casi di infezione da papilloma virus umano (HPV), compresi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV, sono stati riportati durante il trattamento con fingolimod. Per le proprietà immunosoppressive di fingolimod, si deve prendere in considerazione la vaccinazione contro il virus HPV prima di iniziare il trattamento con fingolimod, tenendo conto delle raccomandazioni sulla vaccinazione. Si raccomanda lo screening per il cancro, compreso il Pap test, come da standard di cura.

Edema maculare

Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla l'edema maculare si è verificato nello 0,5% dei pazienti trattati con la dose raccomandata di 0,5 mg e nell'1,1% dei pazienti trattati con la dose più alta (1,25 mg). La maggior parte dei casi si è verificata entro i primi 3-4 mesi di terapia. Alcuni pazienti hanno riferito offuscamento della vista e diminuzione dell'acuità visiva; altri soggetti sono risultati asintomatici e la diagnosi è stata effettuata durante una visita oftalmologica di routine. Generalmente l'edema maculare è migliorato o si è risolto spontaneamente dopo l'interruzione del trattamento. Non è stato studiato il rischio di una ricorrenza dopo una nuova esposizione al trattamento.

L'incidenza di edema maculare è aumentata nei pazienti con sclerosi multipla con storia di uveite (17% con storia di uveite vs. 0,6% senza storia di uveite). Inzolfi non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla e diabete mellito, una patologia associata ad un aumentato rischio di edema maculare (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti sottoposti a trapianto renale in cui sono stati inclusi pazienti con diabete mellito, il trattamento con fingolimod 2,5 mg e 5 mg ha determinato un incremento di due volte dell'incidenza di edema maculare.

Bradiaritmia

L'inizio del trattamento determina una transitoria diminuzione della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare. Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, la massima diminuzione nella frequenza cardiaca è stata osservata entro le prime 6 ore dopo l'inizio del trattamento, con diminuzioni della frequenza in media di 12-13 battiti al minuto in corso di trattamento con fingolimod 0,5 mg. Raramente si è osservata una diminuzione della frequenza cardiaca al di sotto dei 40 battiti al minuto nei pazienti adulti e al di sotto di 50 battiti al minuto nei pazienti pediatrici trattati con fingolimod 0,5 mg. La frequenza cardiaca media è ritornata verso i valori basali entro 1 mese di trattamento continuativo. La bradicardia è stata generalmente asintomatica, ma alcuni pazienti hanno manifestato sintomi da lievi a moderati, compresi ipotensione, capogiri, fatica e/o palpitazioni, che si sono risolti entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

In studi clinici nella sclerosi multipla, si è osservato blocco atrio-ventricolare di primo grado (prolungamento dell'intervallo PR all'ECG) dopo l'inizio del trattamento in pazienti adulti e pediatrici. Negli studi clinici in adulti si è verificato nel 4,7% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg, nel 2,8% dei pazienti trattati con interferone beta-1a intramuscolo e nel 1,6% dei pazienti trattati con placebo. In meno dello 0,2% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg è stato segnalato blocco atrio-ventricolare di secondo grado. Nell'esperienza post-marketing, durante le 6 ore di monitoraggio dopo la prima dose di Inzolfi, sono stati segnalati isolati episodi di blocco atrioventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea. Le anomalie nella conduzione, osservate sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing, sono state solitamente transitorie, asintomatiche e si sono risolte entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento. Sebbene per la maggior parte dei pazienti non sia stato necessario alcun intervento medico, ad un paziente in trattamento con fingolimod 0,5 mg è stata somministrata isoprenalina in seguito ad un episodio asintomatico di blocco atrio-ventricolare di secondo grado di tipo Mobitz 1.

Nell'esperienza post-marketing, nelle 24 ore successive alla somministrazione della prima dose si sono verificati eventi isolati ad insorgenza tardiva, inclusa asistolia transitoria e morte inspiegabile. La valutazione di questi casi è complicata a causa della presenza di medicinali concomitanti e/o di patologie preesistenti. Non è certa la correlazione di questi eventi con Inzolfi.

Pressione arteriosa

Negli studi clinici condotti in pazienti con sclerosi multipla, il trattamento con fingolimod 0,5 mg è stato associato ad un aumento medio della pressione sistolica di circa 3 mmHg e della pressione diastolica di circa 1 mmHg: questi aumenti si sono manifestati circa 1 mese dopo l'inizio del trattamento e si sono mantenuti con la prosecuzione del trattamento. È stata segnalata ipertensione nel 6,5% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg e nel 3,3% dei pazienti trattati con placebo. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati, entro il primo mese e nel primo giorno di trattamento, casi di ipertensione che possono richiedere il trattamento con farmaci antiipertensivi o l'interruzione di Inzolfi (vedere anche paragrafo 4.4 Effetti sulla pressione arteriosa).

Funzionalità epatica

In pazienti adulti e pediatrici con sclerosi multipla trattati con Inzolfi sono stati segnalati aumenti dei livelli degli enzimi epatici. Negli studi clinici, si è osservato un innalzamento asintomatico dei livelli ematici di ALT ≥ 3 volte e ≥ 5 volte il limite superiore del range di normalità (ULN) rispettivamente nell'8,0% e nel 1,8% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg. In alcuni pazienti sottoposti nuovamente al trattamento dopo sospensione, si è riverificato innalzamento delle transaminasi epatiche, a conferma di una relazione esistente tra questo aumento e il medicinale. Negli studi clinici aumenti delle transaminasi epatiche si sono verificati in qualsiasi momento durante il trattamento, anche se la maggior parte si è verificata nei primi 12 mesi. I livelli di ALT sono ritornati nella norma circa 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento. In un piccolo numero di pazienti (N=10 alla dose 1,25 mg, N=2 alla dose 0,5 mg), in cui si sono verificati innalzamenti di ALT ≥ 5 volte il limite superiore del range di normalità e che hanno continuato la terapia con fingolimod, i valori di ALT sono tornati alla normalità entro circa 5 mesi (vedere anche paragrafo 4.4 Funzionalità epatica).

Patologie del sistema nervoso

Negli studi clinici, in pazienti trattati con fingolimod alle dosi più elevate (1,25 mg e 5,0 mg), si sono verificati rari eventi che hanno interessato il sistema nervoso e che comprendono ictus ischemico ed emorragico e disturbi neurologici atipici, come ad esempio eventi simili alla encefalomielite acuta disseminata (EAD).

Casi di crisi convulsive, compreso stato epilettico, sono stati riportati con l'uso di fingolimod negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Patologie vascolari

Rari casi di arteriopatia obliterante periferica si sono verificati in pazienti trattati con fingolimod alle dosi più elevate (1,25 mg).

Sistema respiratorio

Durante il trattamento con Inzolfi sono state osservate lievi diminuzioni dose-dipendenti dei valori del volume espiratorio forzato (FEV1) e della capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO), diminuzioni che si sono verificate nel primo mese e sono rimaste stabili nel corso del trattamento. Al mese 24 la riduzione in percentuale dei valori basali del FEV1 previsto è stata del 2,7% per fingolimod 0,5 mg e del 1,2% per il placebo, una differenza che si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Per la DLCO le riduzioni al mese 24 sono state del 3,3% per fingolimod 0,5 mg e del 2,7% per il placebo (vedere anche paragrafo 4.4, Effetti sul sistema respiratorio).

Linfomi

Sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di linfoma di diverse tipologie, compreso un caso fatale di linfoma a cellule B con positività per il virus di Epstein-Barr (EBV). L'incidenza di casi di linfoma non-Hodgkin (a cellule B e a cellule T) è risultata superiore negli studi clinici rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati anche alcuni casi di linfoma a cellule T, inclusi casi di linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide) (vedere anche paragrafo 4.4, Tumori maligni).

Sindrome emofagocitica

Sono stati riportati casi molto rari di sindrome emofagocitica (Haemophagocytic syndrome, HPS) con esito fatale in pazienti trattati con fingolimod nel contesto di un'infezione. L'HPS è una condizione rara che è stata descritta in associazione ad infezioni, immunosoppressione e una varietà di malattie autoimmuni.

Popolazione pediatrica

Nello studio controllato pediatrico D2311 (vedere paragrafo 5.1), il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e meno di 18 anni) in trattamento con 0,25 mg o 0,5 mg di fingolimod al giorno è stato nel complesso simile a quello osservato nei pazienti adulti. Nello studio sono stati osservati, tuttavia, più disturbi neurologici e psichiatrici. È necessaria cautela in questi sottogruppo per le conoscenze molto limitate disponibili dallo studio clinico.

Nello studio pediatrico, casi di crisi convulsive sono stati riportati nel 5,6% dei pazienti trattati con fingolimod e nello 0,9% dei pazienti trattati con interferone beta-1a.

È noto che depressione e ansia si verificano con una frequenza aumentata nella popolazione affetta da sclerosi multipla. Depressione e ansia sono state riportate anche nei pazienti pediatrici trattati con fingolimod.

Lievi isolati aumenti di bilirubina sono stati osservati in pazienti pediatrici in trattamento con fingolimod

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole sino a 80 volte la dose raccomandata (0,5 mg) sono state ben tollerate nei volontari sani adulti. Alla dose di 40 mg, 5 dei 6 soggetti hanno segnalato debole oppressione toracica o malessere clinicamente riferibili a reattività delle vie aeree.

Fingolimod può indurre bradicardia all'inizio del trattamento. La diminuzione della frequenza cardiaca si verifica solitamente entro un'ora dalla prima dose ed è massima entro le prime 6 ore. L'effetto cronotropo negativo di fingolimod persiste oltre le 6 ore e si attenua progressivamente nei giorni successivi di trattamento (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori dettagli). Ci sono state segnalazioni di rallentamento della conduzione atrio-ventricolare, con isolate segnalazioni di blocco atrio-ventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se il sovradosaggio coincide con la prima esposizione a fingolimod, è importante sottoporre il paziente a monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) con misurazione ad ogni ora della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, almeno durante le prime 6 ore (vedere paragrafo 4.4).

E' inoltre richiesto un monitoraggio aggiuntivo (almeno sino al mattino successivo e comunque sino a risoluzione dei sintomi) se, dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose, la frequenza cardiaca risulta <45 battiti al minuto negli adulti, <55 bpm nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o < 60 bpm nei pazienti pediatrici tra 10 anni di età e sotto i 12 anni, o se l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrio-ventricolare di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec. Anche la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio (compreso il monitoraggio almeno sino al mattino successivo).

Fingolimod non viene eliminato né con la dialisi né con la plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, immunosoppressori ad azione selettiva, codice ATC: L04AA27

Meccanismo d'azione

Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P). Per opera della sfingosinasi fingolimod si trasforma nel metabolita attivo fingolimod fosfato che si lega, a basse concentrazioni nanomolari, al recettore S1P1 localizzato sulla superficie dei linfociti, e attraversa facilmente la barriera emato-encefalica per legarsi, nel sistema nervoso centrale, al recettore S1P1 collocato sulle cellule del sistema nervoso centrale (SNC). Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti, inibisce la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando redistribuzione anziché distruzione dei linfociti. Studi sull'animale hanno dimostrato che questa redistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni, comprese le cellule pro-infiammatorie Th17, nel SNC, dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale. Gli studi negli animali e gli esperimenti in vitro indicano che fingolimod può agire anche mediante l'interazione con i recettori S1P espressi sulle cellule del sistema nervoso centrale.

Effetti farmacodinamici

Entro 4-6 ore dalla prima somministrazione di fingolimod 0,5 mg, il numero dei linfociti nel sangue periferico si riduce a valori pari al 75% circa rispetto al valore basale. Proseguendo con le somministrazioni giornaliere, il numero dei linfociti continua a diminuire per due settimane, raggiungendo un valore minimo di circa 500 cellule/microlitro, oppure il 30% circa del valore basale. Il 18% dei pazienti ha raggiunto almeno una volta un valore minimo al di sotto delle 200 cellule/microlitro. Con il trattamento continuativo giornaliero il numero dei linfociti si mantiene basso. La maggior parte dei linfociti T e B migra regolarmente attraverso gli organi linfoidi: fingolimod agisce principalmente su queste cellule. Circa il 15-20% dei linfociti T ha un fenotipo TEM (effettore della memoria): queste cellule sono importanti per la sorveglianza immunitaria periferica. Poiché questo tipo di linfociti generalmente non migra negli organi linfoidi, fingolimod non agisce su queste cellule. L'aumento del numero dei linfociti periferici è evidente nei giorni successivi all'interruzione del trattamento con fingolimod; le conte linfocitarie ritornano ai valori normali generalmente entro uno o due mesi. La somministrazione cronica di fingolimod determina una lieve diminuzione del numero dei neutrofili pari all'80% circa del valore basale. Fingolimod non agisce sui monociti.

Fingolimod causa all'inizio del trattamento una transitoria riduzione della frequenza cardiaca e diminuzione della conduzione atrio-ventricolare (vedere paragrafi 4.4. e 4.8). La massima riduzione della frequenza cardiaca si osserva entro 6 ore dalla somministrazione, con il raggiungimento nel primo giorno del 70% dell'effetto cronotropo negativo. Con le somministrazioni successive la frequenza cardiaca ritorna ai valori basali entro un mese. La riduzione della frequenza cardiaca indotta da fingolimod può essere annullata dalla somministrazione parenterale di atropina o isoprenalina. E' stato anche dimostrato che salmeterolo assunto per via inalatoria ha un modesto effetto cronotropo positivo. Quando si inizia il trattamento con fingolimod si assiste ad un aumento delle contrazioni atriali premature, ma non si osserva una frequenza maggiore di fibrillazione atriale/flutter o di aritmie ventricolari o di ectopia. Il trattamento con fingolimod non determina diminuzione della gittata cardiaca, e non influisce sulle risposte simpaticomimetiche del cuore, inclusa la variazione diurna della frequenza cardiaca e la risposta allo sforzo.

S1P4 potrebbe contribuire parzialmente all'effetto ma non essere il principale recettore responsabile per la deplezione linfoide. Il meccanismo d'azione della bradicardia e della vasocostrizione è stato studiato anche in vitro su porcellini d'India e sull'aorta e sull'arteria coronarica isolate di coniglio. Si è concluso che la bradicardia poteva essere mediata principalmente dall'attivazione di canali del potassio rettificanti verso l'interno o da canali K⁺ rettificanti verso l'interno attivati dalla proteina G (IKACH/GIRK) e sembra che la vasocostrizione sia mediata da un meccanismo dipendente dalla Rho chinasi e calcio.

Il trattamento con fingolimod, a dosi singole o ripetute di 0,5 mg e 1,25 mg per due settimane, non determina un aumento percepibile della resistenza delle vie aeree misurata come FEV1 e come Flusso Espiratorio Forzato (FEF) 25-75. Tuttavia, con dosi singole di fingolimod ≥ 5 mg (10 volte la dose raccomandata), si verifica un aumento dose-dipendente delle resistenze delle vie aeree. Il trattamento con fingolimod a dosi ripetute di 0,5 mg, 1,25 mg o 5 mg non determina compromissione dell'ossigenazione o desaturazione di ossigeno sotto sforzo o un aumento della risposta delle vie aeree alla metacolina. I soggetti in trattamento con fingolimod rispondono con una broncodilatazione normale ai beta-agonisti per inalazione.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di fingolimod è stata dimostrata in due studi che hanno valutato la somministrazione di fingolimod 0,5 mg e 1,25 mg una volta al giorno in pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante/relapsante (SMRR). In entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti adulti che avevano avuto ≥ 2 recidive nei 2 anni precedenti o ≥ 1 recidiva nell'anno precedente. Il punteggio nella Expanded Disability Status Scale (EDSS) era di 0-5,5. Un terzo studio condotto nella stessa popolazione di pazienti adulti è stato completato dopo la registrazione di fingolimod.

Nello studio D2301 (FREEDOMS) di fase III, della durata di 2 anni, randomizzato e controllato in doppio cieco contro placebo, sono stati inclusi 1272 pazienti (n=425 trattati con fingolimod 0,5 mg,

429 con fingolimod 1,25 mg, 418 con placebo). I valori mediani delle caratteristiche basali erano: età 37 anni, durata della malattia 6,7 anni, punteggio EDSS pari a 2,0. I risultati sono presentati nella Tabella 1. Non ci sono state differenze significative tra le dosi 0,5 mg e 1,25 mg relativamente a tutti gli endpoint.

Tabella 1 Studio D2301 (FREEDOMS): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0.18**	0.40
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	70%**	46%
Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi† Hazard ratio (IC al 95%)	17% 0.70 (0.52, 0.96)*	24%
Endpoint misurati mediante RM		
Numero mediano (medio) di lesioni in T2, nuove o ingranditesi in T2 in 24 mesi	0.0 (2.5)**	5.0 (9.8)
Numero mediano (medio) di lesioni ipercaptanti gadolinio a 24 mesi	0.0 (0.2)**	0.0 (1.1)
Mediana (media) della variazione percentuale del volume cerebrale in 24 mesi	-0.7 (-0.8)**	-1.0 (-1.3)
† Progressione della disabilità definita come incremento di 1 punto della EDSS confermato a 3 mesi ** p<0.001, *p<0.05 rispetto al placebo Tutti gli endpoint clinici sono stati valutati mediante analisi intent-to-treat. Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

I pazienti che avevano completato la fase core dello studio FREEDOMS di 24 mesi sono potuti entrare nella fase di estensione in cieco per la dose (D2301E1) e ricevere fingolimod. In totale sono entrati 920 pazienti (n=331 hanno continuato alla dose di 0,5 mg, 289 alla dose di 1,25 mg, 155 sono passati da placebo a 0,5 mg e 145 da placebo a 1,25 mg). Dopo 12 mesi (mese 36), 856 pazienti (93%) erano ancora arruolati. Tra il 24° e il 36° mese, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) per i pazienti in trattamento con fingolimod 0,5 mg nella fase core dello studio e che avevano continuato alla stessa dose (0,5 mg) era 0,17 (0,21 nella fase core dello studio). Il tasso annualizzato di ricaduta per i pazienti che erano passati da placebo a fingolimod 0,5 mg era 0,22 (0,42 nella fase core dello studio).

Si sono ottenuti risultati simili in uno studio di fase III, della durata di 2 anni, randomizzato e controllato in doppio cieco verso placebo (D2309; FREEDOMS 2) condotto in 1.083 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (n=358 trattati con fingolimod 0,5 mg, 370 con fingolimod 1,25 mg, 355 con placebo). I valori mediani delle caratteristiche basali erano: età 41 anni, durata della malattia 8,9 anni, punteggio EDSS pari a 2,5.

Tabella 2 Studio D2309 (FREEDOMS 2): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0.21**	0.40
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	71.5%**	52.7%

Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi† Hazard ratio (IC al 95%)	25% 0.83 (0.61, 1.12)	29%
Endpoint misurati mediante RM		
Numero mediano (medio) di lesioni in T2, nuove o ingranditesi in T2 in 24 mesi	0.0 (2.3)**	4.0 (8.9)
Numero mediano (medio) di lesioni ipercaptanti gadolinio a 24 mesi	0.0 (0.4)**	0.0 (1.2)
Mediana (media) della variazione percentuale del volume cerebrale in 24 mesi	-0.71 (-0.86)**	-1.02 (-1.28)
† Progressione della disabilità definita come incremento di 1 punto della EDSS confermato a 3 mesi ** p<0.001 rispetto al placebo Tutti gli endpoint clinici sono stati valutati mediante analisi intent-to-treat. Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

Nello studio D2302 (TRANSFORMS) di fase III, della durata di 1 anno, randomizzato, controllato in doppio cieco e double-dummy verso farmaco attivo (interferone beta-1a) sono stati inclusi 1280 pazienti (n=429 trattati con fingolimod 0,5 mg, 420 con fingolimod 1,25 mg, 431 con iniezione intramuscolo di interferone beta-1a alla dose di 30 µg una volta alla settimana). I valori mediani delle caratteristiche basali erano: età 36 anni, durata della malattia 5,9 anni, punteggio EDSS pari a 2,0. I risultati dello studio sono presentati nella Tabella 3. Non vi è stata alcuna differenza significativa tra le dosi di 0,5 mg e 1,25 mg relativamente agli endpoint dello studio.

Tabella 3 Studio D2302 (TRANSFORMS): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	Interferone beta-1a 30 µg
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0.16**	0.33
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 12 mesi	83%**	71%
Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi† Hazard ratio (IC al 95%)	6% 0.71 (0.42, 1.21)	8%
Endpoint misurati mediante RM		
Numero mediano (medio) di lesioni in T2, nuove o ingranditesi in 12 mesi	0.0 (1.7)*	1.0 (2.6)
Numero mediano (medio) di lesioni captanti gadolinio a 12 mesi	0.0 (0.2)**	0.0 (0.5)
Mediana (media) della variazione percentuale del volume cerebrale in 12 mesi	-0.2 (-0.3)**	-0.4 (-0.5)
† Progressione della disabilità definita come incremento di 1 punto della EDSS confermato a 3 mesi *P<0,01, ** p <0,001 rispetto a interferone beta-1a Tutti gli endpoint clinici sono stati valutati mediante analisi intent-to-treat. Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

I pazienti che avevano completato la fase core dello studio TRANSFORMS di 12 mesi sono potuti entrare nella fase di estensione in cieco per la dose (D2302E1) e ricevere fingolimod. In totale sono entrati 1.030 pazienti, tuttavia 3 di questi non hanno ricevuto il trattamento (n=356 hanno continuato alla dose di 0,5 mg, 330 alla dose di 1,25 mg, 167 sono passati da interferone beta-1a a 0,5 mg e 174 da interferone beta-1a a 1,25 mg). Dopo 12 mesi (mese 24), 882 pazienti (86%) erano ancora arruolati. Tra il 12° e il 24° mese, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) per i pazienti in trattamento con fingolimod 0,5 mg nella fase core dello studio e che avevano continuato alla stessa dose (0,5 mg) era 0,20 (0,19 nella fase core dello studio). Il tasso annualizzato di ricaduta per i pazienti che erano passati

da interferone beta-1a a fingolimod 0,5 mg era 0,33 (0,48 nella fase core dello studio).

I risultati raggruppati degli studi D2301 e D2302 hanno evidenziato una riduzione coerente e statisticamente significativa rispetto al controllo del tasso annualizzato di ricaduta nei sottogruppi definiti da sesso, età, precedente terapia per la sclerosi multipla, attività della malattia o disabilità al basale.

Ulteriori analisi dei risultati degli studi clinici dimostrano effetti significativi del trattamento in sottogruppi di pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza della somministrazione giornaliera di fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg una volta al giorno (dose selezionata sulla base del peso corporeo e dei valori di esposizione) sono state stabilite nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e <18 anni con sclerosi multipla recidivante-remittente.

Lo studio D2311 (PARADIGMS) è stato uno studio in doppio cieco, double-dummy, controllato verso comparatore attivo, con una durata flessibile fino a 24 mesi, con 215 pazienti di età compresa tra 10 e <18 anni (n=107 nel braccio di trattamento con fingolimod, n=108 nel braccio di trattamento con 30 µg di interferone beta-1a per via intramuscolare una volta alla settimana).

I valori mediani relativi alle caratteristiche basali erano: 16 anni di età, durata mediana della malattia di 1,5 anni e punteggio EDSS di 1.5. La maggioranza dei pazienti presentava uno stadio di Tanner di 2 o maggiore (94,4%) e aveva un peso corporeo >40 kg (95,3%). Nel complesso, 180 (84%) pazienti avevano completato la fase core dello studio (n=99 [92,5%] nel braccio fingolimod, 81 [75%] nel braccio interferone beta-1a). I risultati sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4 Studio D2311 (PARADIGMS): principali risultati

	Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg	Interferone beta-1a 30 µg
Endpoint clinici	N=107	N=107 [#]
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0.122**	0.675
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	85.7**	38.8
Endpoint misurati mediante RM		
Tasso annualizzato del numero di lesioni in T2, nuove o di nuovo allargamento	n=106	n=102
Media aggiustata	4.393**	9.269
Numero di lesioni T1 captanti gadolinio per scansione fino al mese 24	n=105	n=95
Media aggiustata	0.436**	1.282
Tasso annualizzato di atrofia cerebrale dal basale fino al mese 24	n=96	n=89
Media dei minimi quadrati	-0.48*	-0.80
[#] Un paziente randomizzato al trattamento con interferone beta-1a per iniezione intramuscolare non è stato in grado di deglutire il medicinale fornito in double-dummy e ha interrotto lo studio. Il paziente è stato escluso dall'analisi completa e dai dataset di sicurezza		
* p<0.05, ** p<0.001, rispetto a interferone beta-1a.		
Gli endpoint clinici sono stati valutati con l'analisi del set completo dei dati		

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati farmacocinetici sono stati ottenuti nei volontari sani adulti, nei pazienti adulti sottoposti a trapianto renale e nei pazienti adulti con sclerosi multipla.

Il metabolita farmacologicamente attivo responsabile dell'efficacia è fingolimod fosfato.

Assorbimento

L'assorbimento di fingolimod avviene lentamente (t_{max} di 12-16 ore) ed è esteso ($\geq 85\%$). La biodisponibilità assoluta apparente a seguito di somministrazione orale è del 93% (intervallo di confidenza: 79-111%). Le concentrazioni ematiche allo steady-state sono raggiunte nell'arco di 1-2 mesi dopo la somministrazione di dosi singole giornaliere di fingolimod e i livelli allo steady-state sono circa 10 volte superiori a quelli riscontrati con la dose iniziale.

L'assunzione di cibo non modifica il valore della concentrazione di picco (C_{max}) o l'esposizione sistemica (AUC) di fingolimod. La C_{max} di fingolimod fosfato è risultata lievemente diminuita del 34% mentre l'AUC è rimasta inalterata. Pertanto fingolimod può essere assunto indifferentemente a stomaco pieno o vuoto (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Fingolimod si distribuisce rapidamente nei globuli rossi, ed è presente nell'86% delle cellule ematiche. Fingolimod fosfato ha una distribuzione nei globuli rossi inferiore del 17%. Il legame con le proteine plasmatiche di fingolimod e fingolimod fosfato è elevato ($>99\%$).

Fingolimod si distribuisce estesamente nei tessuti con un volume di distribuzione di circa 1.200 ± 260 litri. Uno studio condotto in quattro volontari sani che avevano ricevuto una dose singola endovena di un analogo di fingolimod marcato con iodio e radio, ha dimostrato che fingolimod penetra nel cervello. In uno studio condotto in 13 pazienti maschi con sclerosi multipla che avevano assunto fingolimod 0,5 mg/die, la quantità media di fingolimod (e fingolimod fosfato) nell'eiaculato seminale allo steady-state è risultata approssimativamente 10.000 volte inferiore della dose orale somministrata (0,5 mg).

Biotrasformazione

Nell'uomo fingolimod è metabolizzato mediante fosforilazione stereoselettiva reversibile con formazione dell'enantiomero (S) farmacologicamente attivo di fingolimod fosfato. Fingolimod è eliminato mediante biotrasformazione ossidativa, catalizzata principalmente dal CYP4F2 e forse da altri isoenzimi, e successiva degradazione a metaboliti inattivi, simile a quella degli acidi grassi. È stata anche osservata la formazione di analoghi ceramidici non polari farmacologicamente inattivi di fingolimod. Il principale enzima coinvolto nel metabolismo di fingolimod è parzialmente identificato e può essere il CYP4F2 o il CYP3A4.

In seguito a singola somministrazione orale di fingolimod [14C], i principali componenti correlati a fingolimod, rilevati nel sangue dal loro contributo all'AUC fino a 34 giorni dopo la somministrazione sul totale di componenti radiomarcati, sono fingolimod stesso (23%), fingolimod fosfato (10%) e alcuni metaboliti inattivi (M3 metabolita acido carbossilico (8%), M29 ceramide metabolita (9%) e M30 ceramide metabolita (7%)).

Eliminazione

La clearance ematica di fingolimod è $6,3 \pm 2,3$ l/ore e l'emivita terminale media di eliminazione ($t_{1/2}$) è di 6-9 giorni. I livelli ematici di fingolimod e di fingolimod fosfato diminuiscono in parallelo nella fase terminale, determinando così emivite simili per entrambe le molecole. Dopo somministrazione orale circa l'81% della dose viene escreta lentamente nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi. Fingolimod e fingolimod fosfato non sono escreti inalterati nelle urine ma sono presenti come maggiori componenti nelle feci, con quantità che rappresentano ciascuno meno del 2,5% della dose. Dopo 34 giorni il recupero della dose somministrata è pari all'89%.

Linearità

Le concentrazioni di fingolimod e fingolimod fosfato aumentano in modo apparentemente proporzionale alla dose dopo somministrazioni ripetute di singole dosi giornaliere di 0,5 mg o 1,25 mg.

Caratteristiche in popolazioni specifiche

Genere, etnia e compromissione renale

La farmacocinetica di fingolimod e di fingolimod fosfato non presenta differenze tra maschi e femmine, in pazienti di diversa origine etnica o in pazienti affetti da compromissione renale di grado da lieve a severa.

Compromissione epatica

In soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classi Child-Pugh A, B e C) non è stata osservata alcuna modifica nella C_{max} di fingolimod, mentre l'AUC di fingolimod è aumentata rispettivamente del 12%, del 44% e del 103%. In pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) la C_{max} di fingolimod fosfato è diminuita del 22% e l'AUC non è risultata sostanzialmente modificata. La farmacocinetica di fingolimod fosfato non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'emivita di eliminazione apparente di fingolimod è rimasta invariata nei soggetti con compromissione epatica lieve, mentre è risultata aumentata di circa il 50% nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa. Fingolimod non deve essere utilizzato in pazienti con severa compromissione epatica (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3). La terapia con fingolimod deve essere iniziata con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione anziana

L'esperienza clinica e i dati di farmacocinetica nei pazienti di età superiore a 65 anni sono limitati. Fingolimod deve essere usato con cautela nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici (di età da 10 anni e oltre), la concentrazione di fingolimod fosfato aumenta in modo apparentemente proporzionale alla dose tra 0,25 mg e 0,5 mg.

La concentrazione di fingolimod fosfato allo steady state è circa del 25% inferiore nei pazienti pediatrici (10 anni di età e oltre) dopo somministrazione giornaliera di 0,25 mg o 0,5 mg di fingolimod rispetto alla concentrazione nei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg una volta al giorno.

Non sono disponibili dati per pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo preclinico di sicurezza di fingolimod è stato valutato in topi, ratti, cani e scimmie. I principali organi bersaglio sono stati il sistema linfoide (linfopenia e atrofia linfoide), i polmoni (aumento di peso, ipertrofia della muscolatura liscia a livello della giunzione bronchiolo-alveolare), e in varie specie il cuore (effetto cronotropo negativo, aumento della pressione sanguigna, cambiamenti perivascolari e degenerazione del miocardio); in uno studio a 2 anni fingolimod è risultato attivo sui vasi sanguigni (vasculopatia) solo nel ratto a dosi di 0,15 mg/kg e superiori, equivalenti a circa 4 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) ad una dose giornaliera di 0,5 mg.

Nessuna evidenza di cancerogenicità è stata osservata in uno studio della durata di 2 anni effettuato sui ratti con dosi orali di fingolimod fino alla dose massima tollerata di 2,5 mg/kg, che rappresenta un margine di circa 50 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) alla dose di 0,5 mg. Tuttavia, in uno studio a 2 anni nei topi è stata osservata una maggiore incidenza di linfoma maligno a dosi di 0,25 mg/kg e superiori, equivalente a circa 6 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) ad una dose

giornaliera di 0,5 mg.

Negli studi animali fingolimod non è risultato essere mutageno o clastogeno

Fingolimod non ha avuto alcun effetto sul numero/motilità degli spermatozoi o sulla fertilità di ratti maschi e femmine fino alla dose massima testata (10 mg/kg), che rappresenta un margine di circa 150 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) ad una dose giornaliera di 0,5 mg.

Fingolimod si è dimostrato teratogeno nel ratto, quando somministrato a dosi di 0,1 mg/kg o superiori. Nel ratto, l'esposizione al farmaco a questa dose è stata simile a quella nei pazienti alla dose terapeutica (0,5 mg). Le malformazioni viscerali fetali più comuni includono tronco arterioso persistente e difetto del setto ventricolare. Il potenziale teratogeno nel coniglio non può essere completamente valutato, tuttavia si sono osservati aumento della mortalità embrio-fetale a dosi di 1,5 mg/kg e superiori, e diminuzione dei feti vitali così come ritardo nella crescita fetale a dosi di 5 mg/kg. Nel coniglio l'esposizione al farmaco a queste dosi è stata simile a quella nei pazienti.

Nei ratti la sopravvivenza della generazione F1 dei cuccioli è risultata diminuita nel primo periodo dopo il parto a dosi che non avevano causato tossicità nella madre. Tuttavia, la generazione F1 non ha risentito del trattamento con fingolimod per quanto riguarda il peso corporeo, lo sviluppo, il comportamento e la fertilità.

Fingolimod è stato escreto nel latte di animali trattati durante l'allattamento a concentrazioni da 2 a 3 volte maggiori di quelle trovate nel plasma materno. Fingolimod e i suoi metaboliti hanno attraversato la barriera placentare in coniglie gravide.

Studi su animali giovani

I risultati di due studi di tossicità in ratti giovani hanno mostrato lievi effetti sulla risposta neurocomportamentale, una maturazione sessuale ritardata e una risposta immunitaria diminuita a stimolazioni ripetute con l'antigene keyhole limpet haemocyanin (KLH), effetti che non sono stati considerati avversi. Nel complesso, gli effetti di fingolimod correlati al trattamento in animali giovani sono stati paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti a simili livelli di dose, ad eccezione di modifiche della densità minerale ossea e compromissione neuro-comportamentale (ridotto riflesso di trasalimento uditivo dopo stimolo sonoro) osservate a dosi di 1,5 mg/kg e superiori in animali giovani e l'assenza di ipertrofia della muscolatura liscia nei polmoni dei ratti giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Mannitolo

Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro

Lacca (E904)

Glicole propilenico (E1520)

Potassio idrossido

Ossido di ferro nero (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)
Titanio diossido (E171)
Dimeticone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C
Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dall'umidità

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti PVC/PVDC/Alluminio contenenti 7, 28 o 98 capsule rigide, o confezioni multiple contenenti 84 capsule (3 blister da 28) rigide.

Blister trasparenti PVC/PVDC/Alluminio contenenti 7, 28 o 98 capsule rigide disposti in confezioni portafoglio, o in confezioni multiple contenenti 84 capsule (3 blister da 28 capsule) rigide disposti in confezioni portafoglio

Blister trasparenti PVC/PVDC/Alluminio divisibile per dose unitaria contenenti 7x1 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
L.go U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

049601014 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 7 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al
049601026 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al
049601038 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 98 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al
049601040 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 7 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al Con Calendario
049601053 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al Con Calendario
049601065 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 98 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al Con Calendario
049601077 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 84(3x28) Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al
049601089 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 84(3x28) Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al Con Calendario
049601091 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 7 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al In Contenitore Portafoglio

049601103 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al In Contenitore Portafoglio
049601115 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 98 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al In Contenitore Portafoglio
049601127 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 7 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al Con Calendario In
Contenitore Portafoglio
049601139 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al Con Calendario In
Contenitore Portafoglio
049601141 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 98 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al Con Calendario In
Contenitore Portafoglio
049601154 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 84 (3x28) Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al In Contenitore
Portafoglio
049601166 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 84 (3x28) Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al Con Calendario In
Contenitore Portafoglio
049601178 - "0,5 Mg Capsule Rigide" 7x1 Capsule In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc-
Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO