ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene 0,5 mg di fingolimod (come cloridrato).

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

Gilenya è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

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

oppure

- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia
La dose raccomandata di Gilenya è una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno. Gilenya può essere assunto sia durante che lontano dai pasti.

Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento dopo 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
Gilenya 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, Gilenya 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 severa.

Compromissione epatica
Gilenya non deve essere usato nei pazienti con severa compromissione epatica (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).

Pazienti diabetici
Gilenya non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla e diabete mellito. Gilenya deve essere usato con cautela in questi pazienti a causa di un possibile aumento del rischio di edema maculare (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Questi pazienti devono essere sottoposti a regolari visite oftalmologiche per individuare segni di edema maculare.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Gilenya nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

Sindrome da immunodeficienza diagnosticata.
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).
Severe infezioni attive, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi).
Tumori maligni in fase attiva diagnosticati.
Severa compromissione epatica (Child-Pugh classe C).
Pazienti con 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) nei precedenti 6 mesi (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).
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Bradiaritmia
L'inizio del trattamento con Gilenya comporta una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare, compresi isolati episodi di blocco atrio-ventricolare 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, benchè 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 annullata 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 Gilenya 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.

Se si dovessero verificare sintomi di bradiaritmia 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 Gilenya.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, o se l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrio-ventricolare 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).

Casi molto rari di inversione dell'onda T sono stati segnalati in pazienti 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, Gilenya non deve essere utilizzato in pazienti con con blocco seno-atriale, storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente, o in pazienti con significativo prolungamento del tratto QT (QTc >470 msec (donne) o >450 msec (uomini)). Poichè una significativa bradicardia può essere mal tollerata in pazienti con storia di arresto cardiaco, ipertensione non controllata o severa apnea notturna, Gilenya non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere anche paragrafo 4.3). Il trattamento con Gilenya deve essere considerato in questi pazienti solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali; qualora si decidesse di iniziare la terapia con Gilenya, 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).

Gilenya 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. Poichè l'inizio del trattamento con Gilenya comporta la diminuzione della frequenza cardiaca, Gilenya non deve essere usato in concomitanza con questi medicinali.

L'esperienza con Gilenya 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. Poichè l'inizio del trattamento con Gilenya è anche associato alla diminuzione della frequenza cardiaca (vedere anche paragrafo 4.8 Bradiaritmia), l'uso concomitante di questi farmaci all'inizio del trattamento con Gilenya può essere associato a severa bradicardia e a blocco cardiaco. A causa dei potenziali effetti additivi sulla frequenza cardiaca, il trattamento con Gilenya non deve essere iniziato in pazienti che sono in terapia con questi farmaci (vedere anche paragrafo 4.5). In questi pazienti il trattamento con Gilenya deve essere considerato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali. Se si prende in considerazione la terapia con Gilenya, 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 Gilenya si possono ripresentare gli effetti sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrioventricolare. Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento dopo 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.

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 ≤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, nè come valore assoluto nè 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.

E' 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 considerarzione caso per caso (vedere anche paragrafo 4.4 "Infezioni" e "Tumori cutanei" e paragrafo 4.8 "Linfomi").

Infezioni

Un effetto farmacodinamico rilevante di Gilenya 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 linfoidi (vedere paragrafo 5.1).

Prima dell'inizio del trattamento con Gilenya 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 Gilenya deve essere posticipato nei pazienti con infezioni severe in corso fino alla guarigione.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

E' necessario che i pazienti siano valutati in merito al loro stato di immunità per la varicella prima di iniziare il trattamento con Gilenya. 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 Gilenya. Per i pazienti con titolo anticorpale negativo si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella prima di iniziare il trattamento con Gilenya (vedere paragrafo 4.8). L'inizio del trattamento con Gilenya deve essere posticipato di 1 mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace.

Gli effetti di Gilenya sul sistema immunitario possono aumentare il rischio di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.8). Si deve intervenire con efficaci strategie diagnostiche e terapeutiche nei pazienti in trattamento con Gilenya 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 durante il trattamento con Gilenya.

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

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.

Dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è stata segnalata leucoencefaolopatia 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 una relazione precisa con la durata del trattamento non sia 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. 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. 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.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Funzionalità epatica
In pazienti con sclerosi multipla trattati con Gilenya 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). 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 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 ematiche sono ritornati ai valori normali approssimativamente 2 mesi dopo l'interruzione di fingolimod.

Gilenya non è stato studiato nei pazienti con severo 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 con Gilenya 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 devono essere controllati dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento e in seguito periodicamente. Se i livelli delle transaminasi epatiche raggiungono valori superiori di oltre 5 volte il limite di normalità (ULN), si devono predisporre controlli più frequenti, inclusi i controlli della bilirubina sierica e della fosfatasi alcalina (ALP). Se dopo ripetuti controlli i valori delle transaminasi epatiche rimangono superiori di oltre 5 volte il limite di normalità (ULN), il trattamento con Gilenya deve essere interrotto e ri-iniziato solo quando i valori delle transaminasi epatiche sono tornati alla normalità.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 i livelli degli enzimi epatici; qualora sia confermato un danno epatico significativo (per esempio livelli delle transaminasi epatiche che superano di oltre 5 volte il limite massimo del range di normalità e/o aumenti dei livelli serici di bilirubina), il trattamento con Gilenya deve essere interrotto. La ripresa della terapia dipenderà dall'identificazione o meno di un'altra causa di danno epatico e dai benefici per il paziente nel riprendere la terapia verso il rischio che si ripresenti una disfunzione epatica.

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 Gilenya a pazienti con storia di malattia epatica significativa.

Interferenza con i dosaggi sierologici
Poichè fingolimod riduce la conta dei linfociti ematici tramite la loro ridistribuzione negli organi linfoidi secondari, questa non può essere utilizzata per valutare lo stato linfocitario di un paziente trattato con Gilenya. 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.

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

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 Gilenya 0,5 mg e nel 3,3% dei pazienti trattati con placebo. Pertanto la pressione deve essere controllata regolarmente durante il trattamento con Gilenya.

Effetti sul sistema respiratorio
Durante il trattamento con Gilenya sono state osservate lievi diminuzioni dose-dipendenti dei valori del volume espiratorio forzato (FEV_1) 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. Gilenya deve essere usato con cautela nei pazienti con severi 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 grado severo, nausea, vomito, alterazione dello stato mentale, disturbi visivi e convulsioni. 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 Gilenya deve essere interrotto.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento precedente con terapie immunosoppressive o immunomodulatorie
Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di Gilenya quando i pazienti passano da una terapia con teriflunomide, dimetilfumarato o alemtuzumab a Gilenya. Quando i pazienti passano da un'altra terapia *disease modifying* a Gilenya, 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 Gilenya per accertarsi che gli effetti sul sistema immunitario indotti dalla terapia precedente (es. citopenia) si siano risolti.

Generalmente il trattamento con Gilenya 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 Gilenya.

A causa della lunga emivita di natalizumab, generalmente l'eliminazione richiede fino a 2-3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Anche teriflumonide 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 Gilenya 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 Gilenya 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 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 Gilenya (vedere paragrafo 4.8). E' 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.

Interruzione della terapia
Sulla base dell'emivita del farmaco, nel caso si decida di interrompere il trattamento con Gilenya, 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 (vedere paragrafo 5.1). 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 Gilenya può determinare un effetto additivo sul sistema immunitario e pertanto si raccomanda cautela.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 Gilenya 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 Gilenya 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 Gilenya 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 Gilenya, 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Modificazioni della farmacologia di altre sostanze indotte da fingolimod
E' 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 potenzialmente fertili / Contraccezione nelle donne
Prima di iniziare il trattamento in donne potenzialmente fertili, deve essere disponibile un test di gravidanza negativo e devono essere fornite informazioni sui possibili gravi rischi per il feto e sulla necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Gilenya. Poichè sono necessari circa due mesi dall'interruzione del trattamento per eliminare fingolimod dall'organismo (vedere paragrafo 4.4), il rischio potenziale per il feto può sussistere e quindi le misure contraccettive devono continuare anche in quel periodo.

Gravidanza
Durante il trattamento le donne non devono iniziare una gravidanza e si raccomanda di usare misure contraccettive efficaci. Se una donna inizia una gravidanza mentre sta assumendo Gilenya, si raccomanda l'interruzione del trattamento.

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. I dati relativi all'uso di fingolimod in donne in gravidanza sono molto limitati.

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

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 Gilenya 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Tuttavia talvolta, all'inizio del trattamento con Gilenya, possono verificarsi capogiri o sonnolenza. Quando si inizia il trattamento con Gilenya 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

La popolazione di sicurezza di Gilenya deriva da due studi clinici di fase III controllati verso placebo e da uno studio clinico di fase III controllato verso farmaco attivo, condotti in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente. Essa include un totale di 2.431 pazienti trattati con Gilenya (0,5 o 1,25 mg). Nello studio clinico D2301 (FREEDOMS) della durata di 2 anni e controllato verso placebo, sono stati trattati con fingolimod 854 pazienti (placebo: 418 pazienti). Nello studio D2309 (FREEDOMS II) della durata di 2 anni e controllato verso placebo, sono stati trattati con fingolimod 728 pazienti con sclerosi multipla (placebo: 355 pazienti). Dai risultati raggruppati di questi due studi emerge che le reazioni avverse più gravi che si sono verificate con Gilenya 0,5 mg sono state infezioni, edema maculare e blocco atrio-ventricolare transitorio all'inizio del trattamento. Le reazioni avverse più frequenti (incidenza ≥10%) che si sono verificate con Gilenya 0,5 mg sono state influenza, sinusite, cefalea, diarrea, dolore alla schiena, innalzamento degli enzimi epatici e tosse. La reazione avversa più frequente verificatasi con Gilenya 0,5 mg che ha portato all'interruzione del trattamento è stata l'aumento dei livelli ematici delle ALT (2,2%). Nello studio D2302 (TRANSFORMS) della durata di 1 anno che ha coinvolto 849 pazienti trattati con fingolimod e che ha impiegato interferone beta-1a come controllo, le reazioni avverse che si sono verificate sono state generalmente simili a quelle degli studi controllati verso placebo, tenendo in considerazione la differente durata dello studio.

Di seguito sono elencate le reazioni avverse segnalate per Gilenya 0,5 mg negli studi D2301 (FREEDOMS) e D2309 (FREEDOMS II). Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥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.

Tabella delle reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Influenza
	Sinusite
Comune:	Infezioni da herpes virus
	Bronchite
	Pitiriasi versicolor
Non comune:	Polmonite
Non nota	Leucoencefaolopatia multifocale progressiva (PML)**
	Infezioni criptococciche**
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Carcinoma basocellulare
Non comune:	Melanoma maligno****
Raro:	Linfoma***
	Carcinoma a cellule squamose****
Molto raro:	Sarcoma di Kaposi****
Non nota:	Carcinoma a cellule di Merkel***

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune:	Linfopenia
	Leucopenia
Non comune:	Trombocitopenia
Non nota:	Edema periferico***

Disturbi del sistema immunitario

Non nota:	Reazioni di ipersensibilità, inclusi rash, 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
Raro:	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)*

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 della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune:	Eczema
	Alopecia
	Prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune:	Dolore alla schiena

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune:	Astenia

Esami diagnostici

Molto comune:	Aumento dei livelli degli enzimi epatici (aumento dei livelli di ALT, gamma glutamiltransferasi, aspartato transaminasi)
Comune:	Aumento dei livelli ematici dei trigliceridi
Non comune:	Diminuzione della conta dei neutrofili

* Non segnalato negli studi FREEDOMS, FREEDOMS II e TRANSFORMS. La categorizzazione di frequenza degli eventi si è 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 basate su una esposizione a fingolimod 0,5 mg stimata di più di 24.000 pazienti in tutti gli studi clinici.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 Gilenya.

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).

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 con Gilenya. 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). Gilenya 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 con Gilenya 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 Gilenya 0,5 mg. Raramente si è osservata una diminuzione della frequenza cardiaca al di sotto dei 40 battiti al minuto nei pazienti trattati con Gilenya 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).

Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, si è osservato blocco atrio-ventricolare di primo grado (prolungamento dell'intervallo PR all'ECG) 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 trattati con Gilenya 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 Gilenya, sono stati segnalati isolati episodi di blocco atrio-ventricolare 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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento con Gilenya 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 dalla presenza di medicinali concomitanti e/o di patologie preesistenti. Non è certa la correlazione di questi eventi con Gilenya.

Pressione arteriosa
Negli studi clinici condotti in pazienti con sclerosi multipla, il trattamento con Gilenya 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. E' 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 Gilenya (vedere anche paragrafo 4.4 Effetti sulla pressione arteriosa).

Funzionalità epatica
In pazienti con sclerosi multipla trattati con Gilenya 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 trattati con Gilenya 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 con Gilenya. 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 Gilenya, 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).

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 Gilenya sono state osservate lievi diminuzioni dose-dipendenti dei valori del volume espiratorio forzato (FEV_1) 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 FEV_1 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (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.

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 con infezioni, immunosoppressione e una varietà di malattie autoimmuni.

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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole sino a 80 volte la dose raccomandata (0,5 mg) sono state ben tollerate nei volontari sani. 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 Gilenya 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 Gilenya, 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, 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 nè con la dialisi nè con la plasmaferesi.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressivi ad azione selettiva, codice ATC: L04AA27

Meccanismo d'azione
Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P). Per opera della sfingosina-chinasi 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 ridistribuzione anzichè distruzione dei linfociti. Studi sull'animale hanno dimostrato che questa ridistribuzione 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. Poichè 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 FEV_1 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 Gilenya 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 con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR). In entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti 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 è stato completato dopo la registrazione di Gilenya.

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 captanti 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 a 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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**
Endpoints 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 a 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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% CI)	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.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Gilenya in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati farmacocinetici sono stati ottenuti nei volontari sani, nei pazienti sottoposti a trapianto renale e nei pazienti 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 (≥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 Gilenya 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 Gilenya 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. E' 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 [^{14}C], 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%)).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eliminazione
La clearance ematica di fingolimod è 6,3±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
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.

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).

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

Popolazione pediatrica
I dati derivanti da uno studio nel trapianto renale che ha incluso 7 bambini di età superiore a 11 anni sono limitati (studio FTY720A0115). Il confronto di questi dati con quelli di volontari adulti sani è di scarsa rilevanza e non si possono trarre conclusioni significative per quanto riguarda le proprietà farmacocinetiche di fingolimod nei bambini.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Valutazione del Rischio Ambientale (*Environmental Risk Assessment*, ERA)
Non è previsto alcun rischio per l'ambiente dovuto all'uso di Gilenya da parte di pazienti con sclerosi multipla recidivante.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
Magnesio stearato
Mannitolo

Involucro della capsula:
Ferro ossido giallo (E172)
Titanio diossido (E171)
Gelatina

Inchiostro:
Lacca (E904)
Alcool disidratato
Alcool isopropilico
Alcool butilico
Glicole propilenico
Acqua depurata
Ammoniaca soluzione concentrata
Potassio idrossido
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido 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 ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni contenenti 7, 28 o 98 capsule rigide o confezioni multiple contenenti 84 capsule (3 confezioni da 28) in blister in PVC/PVDC/alluminio.
Confezioni contenenti 7 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/PVDC/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

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

EU/1/11/677/001-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 marzo 2011
Data del rinnovo più recente: 23 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio in ciascun Stato membro deve concordare con le proprie autorità competenti la versione del materiale educazionale.

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio, dopo aver discusso e concordato con le autorità competenti in ciascun Sato membro dove GILENYA è commercializzato, deve assicurare, prima e durante la commercializzazione, che a tutti i medici che intendono prescrivere GILENYA sia fornito un pacchetto aggiornato contenente i seguenti elementi:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Una checklist per il medico da utilizzare prima della prescrizione di GILENYA, incluse le informazioni sul programma intensivo di monitoraggio delle gravidanze (*Pregnancy outcomes Intensive Monitoring Program*) e sul registro delle gravidanze (*Fingolimod Pregnancy Exposure Registry*) che si verificano nelle pazienti esposte a fingolimod
- Promemoria per il paziente

La checklist per il medico deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Requisiti per il monitoraggio all'inizio del trattamento

  Prima della prima dose
  - Eseguire un elettrocardiogramma basale prima della prima dose di GILENYA.
  - Misurare la pressione arteriosa prima della prima dose di GILENYA.
  - Eseguire un esame della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento.
  - Predisporre una visita oftalmologica prima di iniziare il trattamento con GILENYA per i pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.

  Fino a 6 ore dopo la prima dose
  - Monitorare il paziente per 6 ore dopo la somministrazione della prima dose di GILENYA per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di bradicardia, compresi il controllo ad ogni ora del battito e della pressione arteriosa. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale).
  - Eseguire un elettrocardiogramma alla fine del periodo di 6 ore di monitoraggio.

  Dalla 6ª all'8ª ora dopo la prima dose
  - Se, al termine delle 6 ore, la frequenza cardiaca raggiunge il valore minimo dopo la somministrazione della prima dose, prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca almeno per altre 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenti nuovamente.

- Raccomandazioni per la ripresa della terapia con GILENYA dopo interruzione del trattamento

  Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento dopo la prima dose quando:
  - il trattamento viene interrotto per uno o più giorni durante le prime 2 settimane di trattamento.
  - il trattamento viene interrotto per più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento.
  - il trattamento viene interrotto per più di 2 settimane dopo almeno 1 mese di trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- Raccomandazioni per il monitoraggio sino al mattino successivo dopo la prima dose (o nel caso in cui si riprende il trattamento dopo interruzione ed è richiesto il monitoraggio come dopo la prima dose)

  Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura ospedaliera almeno sino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti che richiedono un intervento farmacologico durante il monitoraggio all'inizio o alla ripresa del trattamento. Dopo la somministrazione della seconda dose di GILENYA ripetere quanto previsto per il monitoraggio dopo la prima dose.

  Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura ospedaliera almeno sino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti:
  - con blocco atrio-ventricolare di terzo grado che si verifica in qualsiasi momento.
  - che al termine delle 6 ore presentano:
    - frequenza cardiaca <45 bpm.
    - blocco atrio-ventricolare di secondo grado di nuova insorgenza o di grado superiore.
    - intervallo QTc ≥500 msec.

- GILENYA non è raccomandato nei pazienti con:
  - blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o di grado superiore
  - sindrome del nodo del seno
  - blocco seno-atriale
  - prolungamento del tratto QTc >470 msec (donne) o >450 msec (uomini)
  - cardiopatia ischemica compresa angina pectoris
  - malattia cerebrovascolare
  - storia di infarto del miocardio
  - insufficienza cardiaca congestizia
  - storia di arresto cardiaco
  - severa apnea notturna
  - storia di bradicardia sintomatica
  - storia di sincope ricorrente
  - ipertensione non controllata

  Se si prende in considerazione di iniziare il trattamento con GILENYA in questi pazienti, i benefici attesi devono essere superiori ai rischi potenziali e si deve consultare un cardiologo per definire il monitoraggio adeguato. Si raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

- GILENYA non è raccomandato in pazienti già in trattamento con antiaritmici di classe IA o di classe III.

- GILENYA non è raccomandato in pazienti già in trattamento con medicinali che diminuiscono la frequenza cardiaca. Se si prende in considerazione di iniziare il trattamento con GILENYA in questi pazienti, i benefici attesi devono essere superiori ai rischi potenziali e si deve consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non riducano la frequenza cardiaca o, qualora non fosse possibile, per valutare un adeguato monitoraggio. Si raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

- GILENYA riduce la conta dei linfociti ematici periferici. E' necessario controllare la conta dei linfociti periferici prima di iniziare il trattamento con GILENYA e monitorarla durante il trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- GILENYA può aumentare il rischio di infezioni. Si deve posticipare l'inizio del trattamento nei pazienti con severe infezioni in corso fino alla guarigione. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in caso di gravi infezioni. Terapie anti-neoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non devono essere somministrate in concomitanza a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario. Per lo stesso motivo, la decisione di somministrare in concomitanza trattamenti prolungati a base di corticosteroidi deve essere presa dopo attenta valutazione.

- La necessità di istruire i pazienti a segnalare immediatamente al medico i segni e i sintomi di infezione durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi all'interruzione del trattamento.

- Si raccomanda vigilanza per il carcinoma basocellulare, con un esame della cute prima di iniziare il trattamento e in seguito almeno ogni anno. I pazienti devono essere indirizzati a un dermatologo se si rilevano lesioni sospette potenzialmente indicative di carcinoma basocellulare.

- Raccomandazioni specifiche in merito alle vaccinazioni per i pazienti che iniziano o sono già in trattamento con GILENYA.

- La necessità di una valutazione oftalmologica completa 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia con GILENYA per identificare precocemente i disturbi visivi dovuti all'edema maculare causato dal medicinale.

- La necessità di una valutazione oftalmologica durante il trattamento con GILENYA nei pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.

- Il rischio teratogenico di GILENYA: l'importanza di evitare una gravidanza durante il trattamento con GILENYA e la necessità di assicurarsi che ci sia un risultato negativo al test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con GILENYA. Questo deve essere ripetuto ad intervalli appropriati.

- La necessità di informare le donne potenzialmente fertili del grave rischio per il feto e la raccomandazione di usare misure contraccettive efficaci durante la terapia con GILENYA e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento con GILENYA.

- La necessità di controllare la funzionalità epatica dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con GILENYA e in seguito periodicamente.

- La necessità di fornire ai pazienti il promemoria per il paziente.

Il promemoria per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Un elettrocardiogramma e una misurazione della pressione arteriosa dovranno essere eseguiti prima della somministrazione della prima dose di GILENYA.

- La frequenza cardiaca dovrà essere monitorata per 6 o più ore dopo la somministrazione della prima dose di GILENYA, compresi controlli ad ogni ora del battito e della pressione arteriosa. Durante le prime 6 ore i pazienti possono essere sottoposti ad un monitoraggio elettrocardiografico continuo. Un elettrocardiogramma dovrà essere eseguito al termine delle 6 ore e in alcuni casi il monitoraggio può richiedere la permanenza in ospedale sino al mattino successivo.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- La necessità di rivolgersi al medico in caso di interruzione del trattamento in quanto, a seconda della durata dell'interruzione e della durata del trattamento (tempo trascorso tra l'inizio del trattamento e la sua interruzione), può essere necessario ripetere il monitoraggio come previsto dopo la prima dose.

- La necessità di segnalare immediatamente i sintomi di una bassa frequenza cardiaca (come capogiri, vertigini, nausea o palpitazioni) dopo la somministrazione della prima dose di GILENYA.

- GILENYA non è raccomandato in pazienti con malattia cardiaca o in pazienti che sono già in trattamento con medicinali che diminuiscono la frequenza cardiaca. Questi pazienti devono informare ogni medico con cui entrano in contatto di essere in trattamento con GILENYA.

- La necessità di segnalare immediatamente al medico i segni e i sintomi di infezione durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi alla fine del trattamento.

- La necessità di segnalare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di disturbo visivo durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi alla fine del trattamento.

- GILENYA è teratogenico per cui le donne potenzialmente fertili devono:
  - avere un test di gravidanza negativo.
  - usare misure contraccettive efficaci durante la terapia con GILENYA e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento.
  - segnalare immediatamente al medico qualsiasi gravidanza (voluta o non voluta) che si verifica durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi all'interruzione del trattamento.

- La necessità di avere a disposizione, prima di iniziare il trattamento, un esame della funzionalità epatica, e di tenerla sotto controllo dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con GILENYA e in seguito periodicamente.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Termine**
Conduzione di uno studio di coorte prospettico di valutazione dell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari in pazienti che iniziano GILENYA per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente, sulla base di un protocollo approvato dal CHMP.	Rapporto finale dello studio entro il 15 dicembre 2020

Documento reso disponibile da AIFA il 30/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco