

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione 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 adulti. Alla dose di 40 mg, 5 dei 6 soggetti hanno segnalato debole oppressione toracica o malessere clinicamente riferibili a reattività delle vie aeree.

Fingolimod può indurre bradicardia all'inizio del trattamento. La diminuzione della frequenza cardiaca si verifica solitamente entro un'ora dalla prima dose ed è massima entro le prime 6 ore. L'effetto cronotropo negativo di 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 negli adulti, <55 bpm nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o <60 bpm nei pazienti pediatrici tra 10 anni di età e sotto i 12 anni, o se l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrio-ventricolare di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec. Anche la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio (compreso il monitoraggio almeno sino al mattino successivo).

Fingolimod non viene eliminato nè con la dialisi nè con la plasmateresi.

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 anziché 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. Poiché questo tipo di linfociti generalmente non migra negli organi linfoidi, fingolimod non agisce su queste cellule. L'aumento del numero dei linfociti periferici è evidente nei giorni successivi all'interruzione del trattamento con fingolimod; le conte linfocitarie ritornano ai valori normali generalmente entro uno o due mesi. La somministrazione cronica di fingolimod determina una lieve diminuzione del numero dei neutrofili pari all'80% circa del valore basale. Fingolimod non agisce sui monociti.

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di 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 adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR). In entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti adulti che avevano avuto ≥ 2 recidive nei 2 anni precedenti o ≥ 1 recidiva nell'anno precedente. Il punteggio nella Expanded Disability Status Scale (EDSS) era di 0-5,5. Un terzo studio condotto nella stessa popolazione di pazienti adulti è stato completato dopo la registrazione di 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 <i>intent-to-treat</i> . Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

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

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

Tabella 2 Studio D2309 (FREEDOMS 2): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
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†	25%	29%
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,83 (0,61-1,12)	
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 <i>intent-to-treat</i> . Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

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

Tabella 3 Studio D2302 (TRANSFORMS): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	Interferone beta- 1a, 30 µg
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,16**	0,33
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 12 mesi	83% **	71%
Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi† Hazard Ratio (IC al 95% 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 <i>intent-to-treat</i> . Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

I pazienti che avevano completato la fase *core* dello studio TRANSFORMS di 12 mesi sono potuti entrare nella fase di estensione in cieco per la dose (D2302E1) e ricevere fingolimod. In totale sono entrati 1.030 pazienti, tuttavia 3 di questi non hanno ricevuto il trattamento (n=356 hanno continuato alla dose di 0,5 mg, 330 alla dose di 1,25 mg, 167 sono passati da interferone beta-1a a 0,5 mg e 174 da interferone beta-1a a 1,25 mg). Dopo 12 mesi (mese 24), 882 pazienti (86%) erano ancora arruolati. Tra il 12° e il 24° mese, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) per i pazienti in trattamento con fingolimod 0,5 mg nella fase *core* dello studio e che avevano continuato alla stessa dose (0,5 mg) era 0,20 (0,19 nella fase *core* dello studio). Il tasso annualizzato di ricaduta per i pazienti che erano passati da interferone beta-1a a fingolimod 0,5 mg era 0,33 (0,48 nella fase *core* dello studio).

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

Tabella 4 Studio D2311 (PARADIGMS): principali risultati

	Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg	Interferone beta-1a 30 µg
Endpoint clinici	N=107	N=107 [#]
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,122**	0,675
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	85,7**	38,8
Endpoints misurati mediante RM		
Tasso annualizzato del numero di lesioni in T2, nuove o di nuovo allargamento	n=106	n=102
Media aggiustata	4,393**	9,269
Numero di lesioni T1 captanti gadolinio per scansione fino al mese 24	n=105	n=95
Media aggiustata	0,436**	1,282
Tasso annualizzato di atrofia cerebrale dal basale fino al mese 24	n=96	n=89
Media dei minimi quadrati	-0,48*	-0,80
#	Un paziente randomizzato al trattamento con interferone beta-1a per iniezione intramuscolare non è stato in grado di deglutire il medicinale fornito in doppio cieco e ha interrotto lo studio. Il paziente è stato escluso dall'analisi completa e dai dataset di sicurezza.	
*	p<0,05, ** p<0,001, rispetto a interferone beta-1a.	
	Gli endpoints clinici sono stati valutati con l'analisi del set completo dei dati	

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Assorbimento

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

L'assunzione di cibo non modifica il valore della concentrazione di picco (C_{max}) o l'esposizione sistemica (AUC) di fingolimod. La C_{max} di fingolimod fosfato è risultata lievemente diminuita del 34% mentre l'AUC è rimasta inalterata. Pertanto 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 radiomarcate, sono fingolimod stesso (23%), fingolimod fosfato (10%) e alcuni metaboliti inattivi (M3 metabolita acido carbossilico (8%), M29 ceramide metabolita (9%) e M30 ceramide metabolita (7%)).

Eliminazione

La clearance ematica di fingolimod è $6,3 \pm 2,3$ l/ore e l'emivita terminale media di eliminazione ($t_{1/2}$) è di 6-9 giorni. I livelli ematici di fingolimod e di fingolimod fosfato diminuiscono in parallelo nella fase terminale, determinando così emivite simili per entrambe le molecole.

Dopo somministrazione orale circa l'81% della dose viene escreta lentamente nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi. Fingolimod e fingolimod fosfato non sono escreti inalterati nelle urine ma sono presenti come maggiori componenti nelle feci, con quantità che rappresentano ciascuno meno del 2,5% della dose. Dopo 34 giorni il recupero della dose somministrata è pari all'89%.

Linearità

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

Caratteristiche in popolazioni specifiche

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Negli studi animali fingolimod non è risultato essere mutageno o clastogeno.

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

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

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

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

Studi su animali giovani

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

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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gilenya 0,25 mg capsule rigide

Contenuto della capsula

Mannitolo
Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilbetadex
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro

Lacca (E904)
Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)
Ammoniaca soluzione, concentrata (E527)

Gilenya 0,5 mg capsule rigide

Contenuto della capsula

Mannitolo
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro
Lacca (E904)
Etanolo, anidro
Alcool isopropilico
Alcool butilico
Glicole propilenico (E1520)
Acqua depurata
Ammoniaca soluzione, concentrata (E527)
Potassio idrossido
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Titanio diossido (E171)
Dimeticone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Gilenya 0,25 mg capsule rigide

18 mesi

Gilenya 0,5 mg capsule rigide

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

Gilenya 0,25 mg capsule rigide

Confezioni contenenti 28 capsule rigide in blister in PVC/PVDC/alluminio.

Confezioni contenenti 7 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/PVDC/alluminio.

Gilenya 0,5 mg capsule rigide

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Gilenya 0,25 mg capsule rigide

EU/1/11/677/007-008

Gilenya 0,5 mg capsule rigide

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>

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**

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)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di GILENYA il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio in ciascun Stato Membro deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascun Stato Membro dove GILENYA è commercializzato, tutti i medici che intendono prescrivere GILENYA siano forniti di un pacchetto informativo per il medico aggiornato contenente i seguenti elementi:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
2. Checklist per il medico per i pazienti adulti e pediatrici da considerare 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;
3. Promemoria da fornire a tutti i pazienti, ai loro genitori (o ai rappresentanti legali) e alle persone che assistono.

Check list per il medico

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 (entro 6 mesi) 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 6^a all'8^a 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;
 - Più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento;
 - Più di 2 settimane dopo almeno 1 mese di trattamento.
- 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:
 - a. frequenza cardiaca <45 bpm, <55 bpm nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o <60 bpm nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 anni e meno di 12 anni di età;
 - b. blocco atrio-ventricolare di secondo grado di nuova insorgenza o di grado superiore;
 - c. intervallo QTc ≥ 500 msec.

- GILENYA è controindicato nei pazienti con:
 - Sindrome da immunodeficienza diagnosticata;
 - Pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli correntemente trattati con terapie immunosoppressive o quelli immunocompromessi da terapie precedenti);
 - Infezioni attive gravi, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi);
 - Tumori maligni in fase attiva diagnosticati;
 - Severa compromissione epatica (Child-Pugh classe C);
 - Nei precedenti 6 mesi, 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);
 - Gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento antiaritmico con medicinali antiaritmici di classe Ia o classe III;
 - Blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o blocco AV di terzo grado o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker;
 - Pazienti con un intervallo QTc basale ≥ 500 msec;
 - Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- GILENYA non è raccomandato nei pazienti con:
 - blocco seno-atriale;
 - prolungamento del tratto QTc >470 msec (donne adulte), QTc >460 msec (bambine) o >450 msec (uomini adulti e bambini);
 - storia di arresto cardiaco;
 - severa apnea;
 - 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 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. Si deve controllare in tutti i pazienti la conta dei linfociti periferici prima di iniziare (entro 6 mesi o dopo l'interruzione della precedente terapia) il trattamento con GILENYA e monitorarla durante il trattamento. Si deve interrompere il trattamento se la conta dei linfociti è confermata essere $<0,2 \times 10^9/L$. Si deve somministrare la dose approvata di 0,5 mg una volta al giorno (o di 0,25 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre con un peso corporeo di ≤ 40 kg) alla ripresa del trattamento con Gilenya. Non sono stati approvati altri schemi posologici.
- GILENYA ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti ad un rischio di infezione, comprese le infezioni opportunistiche che possono essere fatali, e ad aumenti del rischio di sviluppare linfomi (incluso micosi fungoide) e altri tumori maligni, in particolare quelli della pelle. La sorveglianza deve includere vigilanza per i tumori della cute e la micosi fungoide. I medici devono attentamente controllare i pazienti, specialmente quelli con condizioni concomitanti o fattori noti, come una terapia immunosoppressiva precedente. Se si sospetta questo rischio, il medico deve considerare l'interruzione del trattamento su base individuale.
 - 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.
 - Si raccomanda vigilanza per il carcinoma basocellulare e altri tumori cutanei tra cui il melanoma maligno, il carcinoma a cellule squamose, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma a cellule di Merckel mediante l'esame della cute prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 6-12 mesi tenendo in considerazione il giudizio clinico. I pazienti devono rivolgersi ad un dermatologo in caso di lesioni sospette. Ai pazienti 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.
- Si devono 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 deve sottoporre il paziente con sintomi e segni compatibili con la meningite criptococcica ad una tempestiva valutazione diagnostica; se diagnosticata, deve essere iniziato un trattamento appropriato.
Segnalazioni di meningite criptococcica (talvolta fatale) sono state ricevute dopo circa 2-3 anni di trattamento, sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota.
 - I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o a riscontri da RM indicativi di PML. In caso di sospetta PML, si deve sospendere il trattamento con GILENYA fino a quando la PML non sia stata esclusa.
Casi di PML si sono verificati dopo circa 2-3 anni di trattamento in monoterapia sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota.

- Raccomandazioni specifiche in merito alle vaccinazioni per i pazienti che iniziano o sono già in trattamento con GILENYA. Controllare il titolo anticorpale contro il virus varicella-zoster (VZV) nei pazienti senza storia di varicella confermata da un medico o di documentazione che attesti che sia stato effettuato un ciclo vaccinale completo contro la varicella. Se negativo, si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella e l'inizio del trattamento deve essere posticipato di 1 mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace.
- Nell'esperienza postmarketing è stata riportata infezione da papilloma virus umano (HPV), inclusi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV. Si raccomanda ai pazienti lo screening per il cancro, incluso il Pap test, e la vaccinazione contro i tumori correlati a HPV, come da standard di cura.
- Si deve considerare 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;
 - durante il trattamento con GILENYA nei pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.
- GILENYA è teratogenico. Pertanto le donne potenzialmente fertili, incluse le adolescenti, devono evitare una gravidanza durante il trattamento con GILENYA; un risultato negativo al test di gravidanza deve essere confermato prima di iniziare il trattamento e deve essere ripetuto ad intervalli appropriati;

Le donne potenzialmente fertili, comprese le adolescenti, i loro genitori (o legali rappresentanti) e le persone che assistono devono essere informati dei gravi rischi di GILENYA per il feto. Si deve raccomandare l'uso di misure contraccettive efficaci durante la terapia e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza. Il trattamento deve essere interrotto se una paziente inizia una gravidanza.

- La funzionalità epatica deve essere controllata dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con GILENYA e in seguito periodicamente; si deve somministrare la dose giornaliera approvata di 0,5 mg (o 0,25 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre con un peso corporeo ≤ 40 kg). Non sono stati approvati altri schemi posologici.
- Nell'esperienza post marketing, raramente sono state osservate severe esacerbazioni della malattia in alcuni pazienti che avevano interrotto il trattamento con fingolimod. La possibilità di un ritorno di malattia con attività eccezionalmente elevata deve essere tenuta in considerazione.
- Sono stati riportati casi di crisi convulsive, incluso lo stato epilettico. I medici devono prestare attenzione alle crisi convulsive, specialmente in quei pazienti con condizioni sottostanti o con storia pregressa o storia familiare di epilessia.
- I medici devono rivalutare annualmente in ogni paziente, specialmente nei pazienti pediatrici, il beneficio del trattamento con GILENYA verso il rischio.
- I medici devono fornire ai pazienti/genitori/persone che assistono il promemoria per il paziente/genitori/persone che assistono.

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

In particolare per i pazienti pediatrici, i medici devono anche:

- Valutare lo stadio di Tanner e misurare altezza e peso come da standard di cura;
- Effettuare il monitoraggio cardiovascolare;
- Prendere precauzioni quando si somministra la prima dose / i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 a 0,5 mg, a causa del potenziale di bradiaritmia;
- Monitorare il paziente per segni e sintomi di depressione e ansia;
- Sottolineare al paziente l'aderenza al trattamento e l'uso improprio, in particolare sull'interruzione del trattamento e l'importanza di ripetere il monitoraggio cardiovascolare;
- Sottolineare gli effetti immunosoppressivi di GILENYA;
- Considerare un ciclo vaccinale completo prima dell'inizio del trattamento con GILENYA;
- Fornire una guida sul monitoraggio delle crisi convulsive.

Promemoria per il paziente / genitore / persona che assiste

Il promemoria per il paziente/genitore/ persona che assiste deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- I pazienti devono avere un elettrocardiogramma e una misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose di GILENYA;
- La frequenza cardiaca deve 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 deve essere eseguito al termine delle 6 ore e, in alcuni casi, il monitoraggio può richiedere la permanenza in ospedale sino al mattino successivo;
- I pazienti devono 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 di GILENYA;
- I pazienti devono 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, e questi pazienti devono informare ogni medico con cui entrano in contatto di essere in trattamento con GILENYA;
- Segni e i sintomi di infezione che devono essere immediatamente segnalati al medico prescrittore durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi alla fine del trattamento;
- La necessità di sottoporsi allo screening per il cancro, incluso il Pap test, e alla vaccinazione contro il cancro correlato a HPV, come da standard di cura, sarà valutata dal medico prescrittore;
- Qualsiasi sintomo di disturbo visivo deve essere riportato immediatamente al medico prescrittore durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi alla fine del trattamento;
- GILENYA è teratogenico. Le donne potenzialmente fertili, incluse le adolescenti, devono essere informate sui gravi rischi di GILENYA per il feto e devono:
 - avere un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con GILENYA;
 - usare misure contraccettive efficaci durante la terapia con GILENYA e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento;
 - segnalare immediatamente al medico prescrittore qualsiasi gravidanza (voluta o non voluta) che si verifica durante la terapia con GILENYA e fino a due mesi successivi all'interruzione del trattamento con GILENYA;

- Prima di iniziare il trattamento, si deve effettuare un esame della funzionalità epatica; si deve effettuare il monitoraggio della funzionalità epatica dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con GILENYA e in seguito periodicamente;
- Sono stati segnalati tumori della pelle in pazienti con SM trattati con GILENYA. I pazienti devono informare subito il medico se si nota la comparsa di qualunque nodulo cutaneo (es. nodulo lucido e perlaceo), macchia o piaga aperta che non guarisce nell'arco di qualche settimana. Sintomi di tumore della pelle possono includere escrescenze anomale o modifiche del tessuto cutaneo (es. nei insoliti) con cambiamento di colore, spessore o dimensione nel tempo;
- Possono verificarsi crisi convulsive. Informi il medico se ha una storia pregressa o una storia familiare di epilessia;
- L'interruzione della terapia con GILENYA può portare al ritorno dell'attività della malattia. Il medico prescrittore deciderà se e come il paziente deve essere controllato dopo la sospensione del trattamento con GILENYA.

In particolare per i pazienti pediatrici:

Si devono considerare le seguenti indicazioni:

- I medici devono valutare lo stadio di Tanner e misurare altezza e peso come parte dello standard di cura;
 - Si devono prendere precauzioni al momento della prima somministrazione di GILENYA e quando i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg;
 - E' noto che depressione e ansia si verificano con una frequenza aumentata nella popolazione affetta da sclerosi multipla e sono state riportate anche in pazienti pediatrici trattati con GILENYA;
 - Guida per il monitoraggio cardiaco;
 - I pazienti devono garantire l'aderenza alla terapia ed evitare l'uso improprio, specialmente per quanto riguarda l'interruzione del trattamento e la necessità di ripetere il monitoraggio cardiaco;
 - Segni e sintomi di infezione;
 - Guida per il monitoraggio delle crisi convulsive.
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

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

Descrizione	Tempistica
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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,25 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula contiene 0,25 mg di fingolimod (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/11/677/008 28 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

GILENYA 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA CONTENENTE BLISTER A DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,25 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula contiene 0,25 mg di fingolimod (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 x 1 capsula rigida

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/11/677/007 7 x 1 capsula rigida

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

GILENYA 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER LA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,25 mg capsule rigide
fingolimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER A DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,25 mg capsule rigide
fingolimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule rigide
98 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/11/677/005 28 capsule
EU/1/11/677/006 98 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA – CONTENITORE A PORTAFOGLIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 capsule rigide
28 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

Per aprire: Premendo con decisione la linguetta 1, spingere la linguetta 2.

Settimana
Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/11/677/002	7 capsule
EU/1/11/677/003	28 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA CONTENENTE CONTENITORI A PORTAFOGLIO (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla da 84 capsule (3 confezioni da 28 capsule).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/11/677/004 84 capsule (3 confezioni da 28 capsule)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA – CONTENITORE A PORTAFOGLIO (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule rigide
Componente di una confezione multipla costituita da 3 scatole, ciascuna contenente 28 capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

Per aprire: Premendo con decisione la linguetta 1, spingere la linguetta 2.

Settimana
Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/11/677/004

84 capsule (3 confezioni da 28 capsule)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA CONTENENTE BLISTER A DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 x 1 capsula rigida

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/11/677/001 7 x 1 capsula rigida

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER LA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER IL CONTENITORE A PORTAFOGLIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,5 mg

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER A DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GILENYA 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Gilenya 0,25 mg capsule rigide Gilenya 0,5 mg capsule rigide fingolimod

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Gilenya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Gilenya
3. Come prendere Gilenya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gilenya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Gilenya e a cosa serve

Cos'è Gilenya

Il principio attivo di Gilenya è fingolimod.

A cosa serve Gilenya

Gilenya è utilizzato negli adulti e nei bambini e adolescenti (10 anni di età e oltre) per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente, in particolare in:

- Pazienti che non hanno risposto alla terapia con un trattamento per la SM.
- oppure
- Pazienti con SM grave ad evoluzione rapida.

Gilenya non cura la SM, ma aiuta a ridurre il numero di ricadute e a rallentare la progressione della disabilità fisica causata dalla SM.

Che cos'è la sclerosi multipla

La SM è una malattia cronica che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), che comprende il cervello e il midollo spinale. Nella SM l'infiammazione distrugge la guaina protettiva (chiamata mielina) che riveste i nervi nel SNC e impedisce ai nervi di funzionare come dovrebbero. Questo processo è chiamato demielinizzazione.

La SM recidivante-remittente è caratterizzata da attacchi recidivanti (ricadute) di sintomi neurologici che riflettono uno stato infiammatorio del sistema nervoso centrale. I sintomi variano da paziente a paziente, ma solitamente implicano difficoltà a camminare, intorpidimento, disturbi della vista o dell'equilibrio. I sintomi di una ricaduta possono scomparire completamente quando la ricaduta è finita, ma alcuni disturbi possono persistere.

Come funziona Gilenya

Gilenya aiuta a proteggere il sistema nervoso dagli attacchi del sistema immunitario, riducendo la capacità di alcuni globuli bianchi (linfociti) di circolare liberamente all'interno del corpo e impedendo loro di raggiungere il cervello e il midollo spinale. Questo limita il danneggiamento dei nervi causato dalla SM. Gilenya riduce anche alcune delle reazioni immunologiche del corpo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Gilenya

Non prenda Gilenya

- se ha una **risposta immunitaria ridotta** (a causa di una sindrome da immunodeficienza, di una malattia o di medicinali che deprimono il sistema immunitario).
- **se ha una grave infezione in corso o una infezione cronica in corso** come ad esempio epatite o tubercolosi.
- se ha un **cancro in fase attiva**.
- se soffre di **gravi problemi al fegato**.
- **se, negli ultimi 6 mesi, ha avuto un attacco cardiaco, angina, ictus o avvisaglia di un ictus o certi tipi di insufficienza cardiaca**.
- se ha certi tipi di **battito cardiaco irregolare o anomalo** (aritmia), inclusi i pazienti nei quali l'elettrocardiogramma (ECG) mostra un intervallo QT prolungato prima di iniziare il trattamento con Gilenya.
- **se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali per il battito cardiaco irregolare** quali chinidina, disopiramide, amiodarone o sotalolo.
- **se è allergico** a fingolimod o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, **informi il medico prima di prendere Gilenya**.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Gilenya:

- **se ha gravi problemi respiratori durante il sonno (grave apnea notturna)**.
- **se le hanno detto che lei ha un elettrocardiogramma anormale**.
- **se avverte sintomi di bassa frequenza cardiaca (es. capogiri, nausea o palpitazioni)**.
- **se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che rallentano il battito cardiaco** (come per esempio beta bloccanti, verapamil, diltiazem o ivabradina, digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina).
- **se ha avuto in passato episodi di perdita improvvisa di conoscenza o svenimenti (sincope)**.
- **se ha intenzione di vaccinarsi**.
- **se non ha mai avuto la varicella**.
- **se ha o ha avuto disturbi visivi** o altri segni di gonfiore nella zona di visione centrale (macula) nella parte posteriore dell'occhio (una condizione nota come edema maculare, vedere sotto), se ha o ha avuto un'infezione o un'infiammazione dell'occhio (uveite), **o se soffre di diabete** (che può causare problemi agli occhi).
- **se soffre di problemi al fegato**.
- se soffre di **pressione alta che non può essere controllata dai medicinali**.
- se soffre di **gravi problemi polmonari** o se ha tosse da fumo.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, **informi il medico prima di prendere Gilenya**.

Battito cardiaco lento (bradicardia) e battito cardiaco irregolare

All'inizio del trattamento oppure, quando si passa dalla dose giornaliera di 0,25 mg, alla somministrazione della prima dose di 0,5 mg, Gilenya provoca un rallentamento della frequenza cardiaca. Come risultato si possono manifestare capogiri o stanchezza, consapevolezza del proprio battito cardiaco o un abbassamento della pressione arteriosa. **Se questi effetti sono pronunciati, contatti il medico, perché può essere necessario un trattamento immediato.** Gilenya può anche causare un battito cardiaco irregolare, soprattutto dopo la prima dose. Il battito cardiaco irregolare di solito torna alla normalità in meno di un giorno. La frequenza cardiaca lenta solitamente torna alla normalità entro un mese.

Il medico le chiederà di trattarsi in ambulatorio o in ospedale almeno nelle 6 ore successive alla somministrazione della prima dose di Gilenya oppure, quando si passa dalla dose giornaliera di 0,25 mg, alla somministrazione della prima dose di 0,5 mg, durante le quali verranno misurati ad ogni ora il polso e la pressione arteriosa: in tal modo potranno essere adottate opportune misure in caso di effetti indesiderati che insorgono all'inizio del trattamento. Deve avere a disposizione un elettrocardiogramma effettuato prima della somministrazione della prima dose di Gilenya e al termine delle 6 ore di monitoraggio. Il medico potrà controllare il suo elettrocardiogramma continuamente durante questo periodo. Se dopo le 6 ore la sua frequenza cardiaca è molto bassa o risulta in diminuzione, oppure se il suo elettrocardiogramma evidenzia delle anomalie, può essere necessario che lei debba rimanere in osservazione per un periodo più lungo (almeno per altre 2 ore e possibilmente sino al mattino successivo), finché questi problemi si saranno risolti. Lo stesso potrà accadere se lei riprenderà Gilenya dopo un'interruzione del trattamento, a seconda di quanto lunga è stata l'interruzione e da quanto tempo lei stava assumendo Gilenya prima dell'interruzione.

Se ha o è a rischio di avere un battito cardiaco irregolare o anomalo, se il suo elettrocardiogramma è anormale, o se ha disturbi cardiaci o insufficienza cardiaca, Gilenya può non essere adatto a lei.

Se ha avuto in passato episodi di perdita improvvisa di conoscenza o di frequenza cardiaca ridotta, Gilenya può non essere adatto a lei. Sarà visitato da un cardiologo (lo specialista del cuore) che le darà indicazioni su come deve iniziare il trattamento con Gilenya, compreso il monitoraggio sino al mattino successivo.

Se sta assumendo medicinali che possono provocare diminuzione della frequenza cardiaca, Gilenya può non essere adatto a lei. Sarà visitato da un cardiologo che valuterà se lei può assumere, come alternativa, medicinali che non diminuiscono la frequenza cardiaca e che le permettano di iniziare il trattamento con Gilenya. Se questo cambiamento di terapia non fosse possibile, il cardiologo le darà indicazioni su come deve iniziare il trattamento con Gilenya, compreso il monitoraggio sino al mattino successivo.

Se non ha mai avuto la varicella

Se non ha mai avuto la varicella, il medico controllerà la sua immunità contro il virus che la causa (virus varicella zoster). Se non è protetto contro il virus, può essere necessaria una vaccinazione prima di iniziare il trattamento con Gilenya. Se questa situazione si verifica, il medico posticiperà l'inizio del trattamento con Gilenya fino a un mese dopo il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione.

Infezioni

Gilenya riduce il numero dei globuli bianchi (in particolare dei linfociti). I globuli bianchi combattono le infezioni. Durante l'assunzione di Gilenya (e fino a 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento), si possono verificare più facilmente delle infezioni. Qualsiasi infezione già in corso può peggiorare. Le infezioni possono essere gravi e rappresentare una minaccia per la vita. Se pensa di avere un'infezione, se ha febbre, se ha sintomi influenzali, o ha mal di testa accompagnato da rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea e/o confusione (questi possono essere causati da un'infezione fungina e possono essere sintomi di meningite), contatti immediatamente il medico, perché può essere grave e pericoloso per la vita. Se ritiene che la SM stia peggiorando (ad esempio se avverte debolezza o disturbi della vista) oppure se nota qualche sintomo nuovo, si rivolga al medico immediatamente poiché questi possono essere sintomi di un raro disturbo cerebrale causato da un'infezione e chiamato leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). La PML è una condizione grave che può portare a grave disabilità o a morte.

In pazienti trattati con Gilenya è stata segnalata infezione da papilloma virus umano (HPV), compreso papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato all'HPV. Il medico valuterà se lei ha bisogno della vaccinazione contro l'HPV prima dell'inizio del trattamento. Se è una donna, il medico le raccomanderà anche di eseguire lo screening contro l'HPV.

Edema maculare

Prima di iniziare il trattamento con Gilenya, se ha o ha avuto disturbi visivi o altri segni di gonfiore nella zona di visione centrale (macula) nella parte posteriore dell'occhio, se ha o ha avuto un'inflammazione o un'infezione dell'occhio (uveite) o se soffre di diabete, il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica.

Il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento con Gilenya.

La macula è una piccola area della retina localizzata nella parte posteriore dell'occhio che consente di vedere forme, colori e dettagli in modo chiaro e netto. Gilenya può causare gonfiore della macula, una condizione che è conosciuta come edema maculare. Il gonfiore si presenta di solito nei primi 4 mesi di trattamento con Gilenya.

La possibilità che si verifichi edema maculare è maggiore se soffre di **diabete** o se ha avuto un'inflammazione dell'occhio chiamata uveite. In questi casi il medico vorrà sottoporla a controlli regolari per individuare i primi segni di edema maculare.

Se ha sofferto di edema maculare, ne parli al medico prima di riprendere il trattamento con Gilenya.

L'edema maculare può causare alcuni dei sintomi visivi (neurite ottica) che si verificano anche durante gli attacchi di SM. Nella fase iniziale possono non esserci sintomi. Si assicuri di informare il medico di qualsiasi alterazione della vista. Il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica, specialmente se:

- la zona di visione centrale è sfocata o presenta ombre;
- si sviluppa un punto cieco nella zona di visione centrale;
- ha problemi nel distinguere colori o dettagli fini.

Test di funzionalità epatica

Se ha gravi problemi al fegato, non deve assumere Gilenya. Il trattamento con Gilenya può influire sulla sua funzionalità epatica. Probabilmente non noterà alcun sintomo, ma se nota ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, un'anomala colorazione scura delle urine o nausea e vomito inspiegabili, **informi il medico immediatamente.**

Se presenta uno qualsiasi di questi sintomi dopo l'inizio del trattamento con Gilenya, **informi il medico immediatamente.**

Nei primi dodici mesi di trattamento il medico le chiederà di effettuare degli esami del sangue per controllare la funzionalità epatica. Se i risultati indicheranno la presenza di un problema al fegato, può essere necessaria l'interruzione del trattamento con Gilenya.

Pressione alta

Poiché Gilenya provoca un lieve aumento della pressione, il medico può sottoporla a controlli regolari della pressione arteriosa.

Problemi polmonari

Gilenya ha un debole effetto sulla funzionalità polmonare. Nei pazienti con gravi problemi polmonari o con tosse da fumo si possono verificare con più facilità effetti indesiderati.

Conta ematica

L'effetto desiderato del trattamento con Gilenya è quello di ridurre la quantità di globuli bianchi nel sangue. Questi generalmente ritornano ai valori di normalità entro 2 mesi dalla fine del trattamento. Se ha bisogno di sottoporsi a esami del sangue, informi il medico che sta assumendo Gilenya. In caso contrario, può non essere possibile per il medico valutare correttamente i risultati del test, e per alcuni tipi di esami il medico può avere bisogno di prelevare più sangue del solito.

Prima di iniziare il trattamento con Gilenya, il medico confermerà se il numero dei suoi globuli bianchi è sufficiente, e può richiederle di ripeterne la conta regolarmente. Nel caso in cui non avesse globuli bianchi a sufficienza, può essere necessaria l'interruzione del trattamento con Gilenya.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

In pazienti con sclerosi multipla trattati con Gilenya è stata segnalata raramente una sindrome denominata encefalopatia posteriore reversibile (PRES). I sintomi possono includere insorgenza improvvisa di forte mal di testa, confusione, crisi convulsive e alterazioni della vista. Informi il medico subito se, durante il trattamento con Gilenya, si verifica uno qualsiasi di questi sintomi perché può essere grave.

Tumori della pelle

In pazienti con SM in trattamento con Gilenya sono stati segnalati tumori della pelle. Si rivolga subito al medico se nota la comparsa di qualunque nodulo cutaneo (es. nodulo lucido e perlaceo), macchia o piaga aperta che non guarisca nell'arco di qualche settimana. Sintomi di tumore della pelle possono includere escrescenze anomale o modifiche del tessuto cutaneo (es. nei insoliti) con cambiamento di colore, spessore o dimensione nel tempo. Prima di iniziare il trattamento con Gilenya è necessario un controllo della pelle per verificare se ci siano noduli cutanei. Il medico effettuerà anche dei controlli periodici della pelle durante il trattamento con Gilenya. Se si verificano problemi alla pelle, il medico può inviarla da un dermatologo che, dopo la visita, può decidere che sia importante per lei essere visitato regolarmente.

Esposizione al sole e protezione dal sole

Fingolimod indebolisce il suo sistema immunitario. Ciò aumenta il rischio di sviluppare tumori, in particolare tumori della pelle. Deve limitare l'esposizione al sole e ai raggi UV:

- indossando un appropriato abbigliamento protettivo.
- applicando regolarmente creme solari con un alto grado di protezione UV.

Uso negli anziani

L'esperienza con Gilenya in pazienti anziani di età superiore ai 65 anni è limitata. Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico.

Bambini e adolescenti

Gilenya non è destinato per un utilizzo nei bambini sotto i 10 anni di età in quanto non è stato studiato nei pazienti con SM in questo gruppo di età.

Le avvertenze e precauzioni elencate sopra si applicano anche ai bambini e agli adolescenti. Le seguenti informazioni sono di particolare importanza per i bambini e adolescenti e per le persone che li assistono:

- Prima di iniziare il trattamento con Gilenya, il medico controllerà lo stato delle sue vaccinazioni. Se non ha effettuato certe vaccinazioni, può essere necessario che le siano somministrate prima dell'inizio del trattamento con Gilenya.
- La prima volta che assume Gilenya oppure quando passa dalla dose giornaliera di 0,25 mg alla dose giornaliera di 0,5 mg, il medico controllerà la frequenza cardiaca e il battito cardiaco (vedere sopra "bassa frequenza cardiaca (bradicardia) e battito cardiaco irregolare").
- Se manifesta convulsioni o crisi prima di assumere o mentre sta assumendo Gilenya, informi il medico.
- Se soffre di depressione o ansia oppure se diventa depresso o ansioso durante la terapia con Gilenya, informi il medico. Può aver bisogno di essere controllato più attentamente.

Altri medicinali e Gilenya

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti farmaci:

- **Medicinali che sopprimono o modificano il sistema immunitario**, inclusi **altri medicinali utilizzati per il trattamento della SM**, quali interferone beta, glatiramer acetato, natalizumab, mitoxantrone, teriflunomide, dimetilfumarato o alemtuzumab. Non deve usare Gilenya con questi medicinali poiché si può intensificare l'effetto sul sistema immunitario (vedere anche "Non prenda Gilenya").
- **Corticosteroidi**, a causa del possibile effetto additivo sul sistema immunitario.
- **Vaccini**. Se deve fare una vaccinazione, chieda prima consiglio al medico. Durante e fino a 2 mesi dopo il trattamento con Gilenya, non deve ricevere alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi attenuati) in quanto possono innescare l'infezione che avrebbero dovuto prevenire. Altri vaccini possono non funzionare bene come al solito se somministrati in questo periodo.
- **Medicinali che rallentano il battito cardiaco** (quali i beta-bloccanti, come ad esempio atenololo). L'uso concomitante di Gilenya con questi medicinali può intensificare l'effetto sul battito cardiaco nei primi giorni del trattamento con Gilenya.
- **Medicinali per il battito cardiaco irregolare**, quali chinidina, disopiramide, amiodarone o sotalolo. Non deve usare Gilenya se sta assumendo questo tipo di medicinali perché possono intensificare l'effetto sul battito cardiaco irregolare (vedere anche "Non prenda Gilenya").
- **Altri medicinali:**
 - inibitori delle proteasi, antiinfettivi quali chetoconazolo, antifungini azolici, claritromicina o telitromicina.
 - carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina, efavirenz o erba di San Giovanni (potenziale rischio di ridotta efficacia di Gilenya).

Gravidanza e allattamento

Se è in gravidanza o sta allattando, se pensa di essere in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di assumere questo medicinale.

Prima di iniziare il trattamento con Gilenya, il medico può chiederle di sottoporsi ad un test di gravidanza per assicurarsi che non ci sia una gravidanza in corso. Durante l'assunzione di Gilenya o nei due mesi successivi l'interruzione del trattamento, si deve evitare di iniziare una gravidanza poiché c'è il rischio di danni per il bambino. Parli con il medico dei metodi di contraccezione affidabili da utilizzare durante il trattamento con Gilenya e per i 2 mesi successivi l'interruzione del trattamento.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Gilenya, interrompa il trattamento e informi il medico immediatamente. Il medico deciderà insieme a lei cosa è meglio per lei e per il bambino.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Gilenya. Gilenya viene escreto nel latte materno con il rischio di gravi effetti indesiderati per il neonato.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la sua malattia le permette di guidare veicoli, compresa la bicicletta, e di usare macchinari in modo sicuro. Gilenya non dovrebbe influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Comunque all'inizio del trattamento dovrà trattenersi presso l'ambulatorio del medico o in ospedale per 6 ore dopo aver preso la prima dose di Gilenya. La capacità di guidare veicoli e usare macchinari può essere compromessa in questo intervallo di tempo e potenzialmente anche dopo.

3. Come prendere Gilenya

Il trattamento con Gilenya sarà supervisionato da un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è:

Adulti:

La dose è una capsula da 0,5 mg una volta al giorno.

Bambini e adolescenti (10 anni di età e oltre):

La dose dipende dal peso corporeo:

- *Bambini e adolescenti con peso corporeo uguale o inferiore ai 40 kg:* una capsula da 0,25 mg al giorno.
- *Bambini e adolescenti con peso corporeo superiore ai 40 kg:* una capsula da 0,5 mg al giorno.

I bambini e adolescenti che iniziano il trattamento con una capsula da 0,25 mg al giorno e successivamente raggiungono un peso corporeo stabile sopra ai 40 kg saranno istruiti dal medico a passare al trattamento con una capsula da 0,5 mg al giorno. In questo caso, si raccomanda di ripetere il periodo di osservazione della prima dose.

Non superi la dose raccomandata.

Gilenya è per uso orale.

Prenda Gilenya una volta al giorno con un bicchiere d'acqua. Le capsule di Gilenya devono essere sempre deglutite intatte, senza aprirle. Gilenya può essere assunto con o senza cibo. Assumere Gilenya ogni giorno alla stessa ora la aiuterà a ricordare quando assumere il medicinale.

Il medico può farla passare direttamente dal trattamento con interferone-beta, glatiramer acetato o dimetilfumarato a quello con Gilenya se non ci sono segni di anomalie causate dal precedente trattamento. Il medico può farle effettuare un esame del sangue per escludere tali anomalie. Dopo aver interrotto la somministrazione di natalizumab può essere necessario aspettare 2-3 mesi prima di iniziare il trattamento con Gilenya. Per il passaggio da teriflunomide, il medico può consigliarle di aspettare per un certo periodo di tempo oppure di procedere con una procedura di eliminazione accelerata. Se è stato sottoposto a trattamento con alemtuzumab, è necessaria un'attenta valutazione e discussione con il medico per decidere se Gilenya è adatto a lei.

Se ha dubbi sulla durata del trattamento con Gilenya, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Gilenya di quanto deve

Se ha preso troppe capsule di Gilenya, informi immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Gilenya

Se sta prendendo Gilenya da meno di 1 mese e dimentica di prendere 1 dose per un giorno intero, si rivolga al medico prima di prendere la dose successiva. Il medico può decidere di tenerla in osservazione quando assumerà la dose successiva.

Se sta prendendo Gilenya da almeno 1 mese e ha dimenticato di prendere il medicinale per più di 2 settimane, si rivolga al medico prima di prendere la dose successiva. Il medico può decidere di tenerla in osservazione quando assumerà la dose successiva. Tuttavia, se ha dimenticato di prendere il medicinale per 2 settimane o meno, può prendere la dose successiva come pianificato.

Non prenda mai una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Gilenya

Non interrompa l'assunzione di Gilenya e non modifichi la dose senza aver prima contattato il medico.

Gilenya rimarrà nell'organismo fino a 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il numero di globuli bianchi (linfociti) può rimanere basso in questo periodo e gli effetti indesiderati descritti in questo foglio possono ancora verificarsi. Dopo aver interrotto il trattamento con Gilenya può essere necessario aspettare 6-8 settimane prima di iniziare un nuovo trattamento per la sclerosi multipla.

Se è necessario ricominciare l'assunzione di Gilenya dopo più di 2 settimane di interruzione del trattamento, l'effetto sulla frequenza cardiaca che si verifica normalmente all'inizio del trattamento potrà verificarsi nuovamente: per ricominciare il trattamento sarà quindi necessario trattenersi in ambulatorio o in ospedale sotto osservazione. Non ricominci il trattamento con Gilenya dopo averlo interrotto per più di due settimane senza aver consultato il medico.

Il medico deciderà se e come necessita di essere controllato dopo l'interruzione del trattamento con Gilenya.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere o diventare gravi

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Tosse con catarro, disturbo toracico, febbre (segni di disturbi polmonari)
- Infezione da herpes virus (fuoco di Sant'Antonio o herpes zoster), con sintomi come vescicole, bruciore, prurito o dolore alla cute, generalmente nella parte superiore del corpo o sul viso. Altri sintomi possono essere febbre e debolezza nelle prime fasi dell'infezione, seguiti da intorpidimento, prurito o macchie rosse con forte dolore
- Battito cardiaco lento (bradicardia), ritmo cardiaco irregolare
- Un tipo di tumore della pelle chiamato carcinoma basocellulare (BCC) che spesso appare come un nodulo perlaceo, sebbene possa assumere anche altri aspetti
- E' noto che depressione e ansia si verificano con una frequenza aumentata nella popolazione affetta da SM e sono state riportate nei pazienti pediatrici trattati con Gilenya

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Polmonite con sintomi come febbre, tosse, difficoltà respiratoria
- Edema maculare (gonfiore nella zona di visione centrale della retina, sul retro dell'occhio) con sintomi come ombre o punti ciechi nel centro della visione, visione offuscata, problemi nel distinguere colori o dettagli
- Riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di formazione di lividi
- Melanoma maligno (un tipo di tumore della pelle che di solito si sviluppa da un neo insolito). Possibili segni di melanoma comprendono nei che possono cambiare di dimensione, forma, spessore o colore nel tempo o nuovi nei. I nei possono prudere, sanguinare o ulcerarsi
- Convulsioni, crisi (più frequenti nei bambini e adolescenti che negli adulti)

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1000):

- Una sindrome denominata encefalopatia posteriore reversibile. I sintomi possono includere insorgenza improvvisa di forte mal di testa, confusione, convulsioni e/o disturbi della vista
- Linfoma (un tipo di cancro che colpisce il sistema linfatico)
- Carcinoma a cellule squamose: un tipo di cancro della pelle che può presentarsi come un nodulo di consistenza dura di colore rosso, un'ulcerazione con crosta o una nuova ulcerazione su una preesistente cicatrice

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000):

- Anomalia all'elettrocardiogramma (inversione dell'onda T)
- Tumore correlato a infezione da herpes virus umano 8 (sarcoma di Kaposi)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Reazioni allergiche, inclusi sintomi di eruzione cutanea o orticaria, gonfiore alle labbra, alla lingua o al volto, che è più probabile si verifichino il primo giorno di trattamento con Gilenya
- Rischio di insorgenza di una rara infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). I sintomi di PML possono essere simili a una ricaduta di SM. Possono anche verificarsi dei sintomi di cui lei può non rendersi conto personalmente, come cambiamenti di umore o del comportamento, vuoti di memoria, difficoltà del linguaggio e di comunicazione, che possono richiedere un'ulteriore valutazione del medico per escludere il rischio di PML. Pertanto, se ritiene che la SM stia peggiorando oppure se lei o chi le è vicino nota qualche sintomo nuovo o insolito, è molto importante che lei si rivolga al medico appena possibile
- Infezioni criptococciche (un tipo di infezione fungina), inclusa la meningite criptococcica con sintomi quali mal di testa accompagnato da rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea e/o confusione
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle). Segni possibili del carcinoma a cellule di Merkel comprendono noduli indolori di color carne o rosso bluastrò, spesso sul viso, testa o collo. Il carcinoma a cellule di Merkel può anche presentarsi come nodulo indolore di consistenza dura o come massa. L'esposizione al sole a lungo termine e un sistema immunitario debole può influenzare il rischio di sviluppare il carcinoma a cellule di Merkel

Se si manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, **informi il medico immediatamente.**

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Infezione da virus influenzale con sintomi come stanchezza, brividi, mal di gola, dolore alle articolazioni o ai muscoli, febbre
- Sensazione di pressione o dolore alle guance e alla fronte (sinusite)
- Mal di testa
- Diarrea
- Dolore alla schiena
- Analisi del sangue che evidenziano livelli più alti degli enzimi epatici
- Tosse

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Tigna, un'infezione fungina della pelle (pitiriasi versicolor)
- Capogiri
- Forte mal di testa spesso accompagnato da nausea, vomito e sensibilità alla luce (emicrania)
- Bassi livelli di globuli bianchi nel sangue (linfociti, leucociti)
- Debolezza
- Eruzione cutanea con prurito, arrossamento e bruciore (eczema)
- Prurito
- Aumento nel sangue dei livelli dei grassi (trigliceridi)
- Perdita di capelli
- Affanno
- Depressione
- Offuscamento della vista (vedere anche il paragrafo riguardante l'edema maculare "Alcuni effetti indesiderati possono essere o diventare gravi")
- Ipertensione (Gilenya può causare un lieve aumento della pressione arteriosa)
- Dolore muscolare
- Dolore alle articolazioni

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Bassi livelli di alcuni globuli bianchi nel sangue (neutrofili)
- Umore depresso
- Nausea

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1000):

- Disturbi dei vasi sanguigni
- Disturbi del sistema nervoso
- Cancro del sistema linfatico (linfoma)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Gonfiore periferico

Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta in maniera grave, **informi il medico.**

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Gilenya

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad."/"EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non utilizzare confezioni danneggiate o che mostrano segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Gilenya

- Il principio attivo è fingolimod.

Gilenya capsule rigide da 0,25 mg

- Ogni capsula contiene 0,25 mg di fingolimod (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono:
Contenuto della capsula: mannitolo, idrossipropilcellulosa, idrossipropilbetadex, magnesio stearato.
Involucro della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172).
Inchiostro: lacca (E904), ferro ossido nero (E172), glicole propilenico (E1520), ammoniaca soluzione, concentrata (E527).

Gilenya capsule rigide da 0,5 mg

- Ogni capsula contiene 0,5 mg di fingolimod (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono:
Contenuto della capsula: mannitolo, magnesio stearato.
Involucro della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172).
Inchiostro: lacca (E904), etanolo anidro, alcool isopropilico, alcool butilico, glicole propilenico (E1520), acqua depurata, ammoniaca soluzione, concentrata (E527), potassio idrossido, ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E172), titanio diossido (E171), dimeticone

Descrizione dell'aspetto di Gilenya e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Gilenya 0,25 mg hanno corpo e testa di colore avorio opaco. La scritta "FTY 0.25mg" di colore nero è incisa sulla testa e una banda circolare di colore nero sul corpo.

Le capsule rigide di Gilenya 0,5 mg hanno un corpo opaco di colore bianco opaco e una testa opaca di colore giallo intenso. La scritta "FTY0.5mg" di colore nero è incisa sulla testa e due bande di colore giallo sono incise sul corpo.

Le capsule da 0,25 mg di Gilenya sono disponibili in confezioni contenenti 7 o 28 capsule. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Le capsule da 0,5 mg di Gilenya sono disponibili in confezioni contenenti 7, 28 o 98 capsule, o in confezioni multiple contenenti 84 capsule (3 confezioni da 28 capsule). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

ALLEGATO IV A

**CONCLUSIONI RELATIVE ALLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA PROPRIETA'
COMMERCIALE CON VALIDITA' ANNUALE PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **protezione della proprietà commerciale della durata di un anno**

Tenendo conto delle disposizioni contenute nell'articolo 14(11) del Regolamento 726/2004/CE, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico rilevante rispetto alla(e) terapia(e) attualmente esistente(i), come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).

ALLEGATO IV B

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per fingolimod, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Una revisione cumulativa dei casi successivi alla commercializzazione ha identificato cinque casi che riportano eventi di interesse [mialgia (n=3) e artralgia (n=3)], che sono stati considerati rilevanti. Di questi cinque, tre casi sono stati riportati con re-challenge positivo per gli eventi di interesse e gli altri due casi sono stati riportati con de-challenge positivo senza alcuna spiegazione alternativa plausibile per l'evento di interesse. Inoltre, 38 casi, che riportano 41 eventi di interesse [mialgia (n=15) e artralgia (n=26)], sono stati segnalati con de-challenge positivo; tuttavia, vi erano limitate informazioni sulla storia medica e/o su medicinali concomitanti in questi 38 casi. Sulla base dei casi di interesse identificati dopo la commercializzazione, 'mialgia' e 'artralgia' saranno aggiunte al paragrafo delle reazioni avverse nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio illustrativo.

Per quanto riguarda i tumori maligni inclusi linfomi cutanei e maligni, vi è una tendenza verso un aumento del tasso di incidenza (3,3% per il primo periodo poi 4,04% per il periodo attuale). I linfomi hanno rappresentato il 9,3% (dati cumulativi) fino al 10,6% (periodo attuale). I linfomi sono eterogenei ma il numero di micosi fungoidi è aumentato durante l'intervallo di segnalazione (5 casi). Almeno 2 casi pubblicati di linfoma a cellule T hanno riportato regressione delle lesioni cutanee dopo la sospensione di fingolimod, suggerendo una forte relazione causale con fingolimod e l'effetto immunosoppressivo. Sulla base della crescente frequenza della micosi fungoide, l'evento sarà aggiunto alla descrizione riportata per i linfomi al paragrafo 4.8 del RCP.

In una ricerca su 'HPV e tumori correlati', è stato identificato cumulativamente un totale di 414 casi (464 eventi) con un tasso di incidenza stabile nel tempo. La maggior parte dei casi ha riportato infezione da HPV, papilloma, displasia e condilomi. Vi sono state 68 neoplasie segnalate (59 alla cervice e 9 all'ano). Per questi eventi è molto probabile una sottosegnalazione e la valutazione di causalità è di conseguenza difficile da definire. Ciò nonostante, i casi di interesse segnalati suggeriscono una relazione temporale. Più che la trasformazione in tumore maligno a seguito di infezione da HPV, la riattivazione è un evento più importante indicativo di modifiche immunologiche. Considerate le proprietà farmacologiche di fingolimod sull'immunità e casi di riattivazione (in alcuni casi dopo diversi anni di latenza) con una stretta associazione temporale con fingolimod, questi dati sostengono fermamente una possibile riattivazione dell'infezione da HPV a seguito del trattamento con fingolimod. Questi dati supportano la modifica proposta per l'RCP e nel Foglio illustrativo.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su fingolimod il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente fingolimod sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.