

*Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo*

Fingolimod Devatis

Composizione

Principi attivi

Fingolimod come fingolimod cloridrato.

Sostanze ausiliarie

Capsule da 0.25 mg:

Carmellosa calcica, sodio stearilfumarato (equivalente a 0.030 mg di sodio)

Involucro della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro da stampa: gomma lacca, ossido di ferro nero (E172), alcol butilico, acqua purificata , glicole propilenico, etanolo anidro, alcol isopropilico, ammoniaca soluzione concentrata.

Capsule da 0.5 mg:

Carmellosa calcica, sodio stearilfumarato (equivalente a 0.030 mg di sodio)

Involucro della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), tartrazina (E102) (0.028 mg), giallo tramonto FCF (E110) (0.003 mg)

Inchiostro da stampa: gomma lacca, ossido di ferro nero (E172), alcol butilico, acqua depurata, glicole propilenico, etanolo anidro, alcol isopropilico, ammoniaca soluzione concentrata.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Capsule rigide da 0.25 mg di fingolimod (come cloridrato).

Capsule rigide da 0.5 mg di fingolimod (come cloridrato).

Indicazioni/possibilità d'impiego

Fingolimod Devatis è indicato per il trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 10 anni, affetti da sclerosi multipla (SM) a decorso recidivante-remittente per ridurre la frequenza delle recidive e per rallentare la progressione dell'invalidità.

Posologia/impiego

Gruppi di pazienti generali

Posologia

Nei pazienti adulti, la dose consigliata di Fingolimod Devatis è una capsula da 0.5 mg per via orale una volta al giorno che è possibile assumere con o senza cibo.

Nei bambini e negli adolescenti (a partire dai 10 anni), la dose consigliata dipende dal peso corporeo:

- bambini e adolescenti con un peso corporeo di 40 kg o inferiore: una capsula da 0.25 mg per via orale una volta al giorno;
- bambini e adolescenti con un peso corporeo superiore a 40 kg: una capsula da 0.5 mg per via orale una volta al giorno.

I bambini e gli adolescenti che hanno iniziato il trattamento con capsule da 0.25 mg devono essere trattati con capsule da 0.5 mg una volta raggiunto un peso corporeo stabile superiore a 40 kg.

Se viene dimenticata una dose, continuare il trattamento con la dose successiva come pianificato.

Per consigli sul passaggio dei pazienti da altri trattamenti modificanti la malattia e altri immunosoppressori a Fingolimod Devatis cfr. «Avvertenze e misure precauzionali: Precedente trattamento con terapie a base di immunosoppressori o immunomodulanti». È necessario considerare la durata dell'effetto del medicamento al fine di evitare effetti immunosoppressori additivi (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali: Precedente trattamento con terapie a base di immunosoppressori o immunomodulanti»).

Prima di iniziare il trattamento

Valutazione oftalmologica

È necessario effettuare un esame oftalmologico del fondo dell'occhio, compresa la macula (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Valutazione dermatologica

È necessario effettuare un esame dermatologico. Le lesioni cutanee sospette devono essere chiarite immediatamente (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Avvio della terapia

Prima dell'inizio del trattamento e al termine della fase di monitoraggio di sei ore, tutti i pazienti devono sottoporsi a un ECG. Per un periodo di almeno 6 ore successive all'assunzione della prima dose, è necessario sottoporre a monitoraggio tutti i pazienti con misurazioni orarie del polso e della pressione arteriosa per individuare l'eventuale presenza di bradicardia così come di disturbi della conduzione atrioventricolare. È necessario garantire la possibilità di un trattamento cardiologico di emergenza. Durante queste prime sei ore, dopo la prima somministrazione di Fingolimod Devatis, si consiglia di effettuare un monitoraggio ECG continuo in tempo reale.

In caso di passaggio della dose giornaliera da 0.25 mg a 0.5 mg, si consiglia di monitorare la somministrazione della prima dose aumentata allo stesso modo della prima assunzione all'inizio della terapia.

Successivamente alla sospensione della terapia, si consiglia un monitoraggio della dose simile a quello adottato all'inizio del trattamento (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Per alcuni pazienti è necessario un monitoraggio cardiaco prolungato oltre le prime sei ore successive all'inizio della terapia (cfr. anche di seguito «Monitoraggio dopo la prima somministrazione – Tabella di riepilogo» nella presente rubrica e la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Inoltre, è responsabilità del medico curante decidere la misura con cui effettuare il monitoraggio dei parametri vitali/dell'ECG anche durante le somministrazioni successive (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

La seguente tabella comprende un riepilogo delle misure per il monitoraggio cardiaco successivo alla prima assunzione di Fingolimod Devatis (cfr. anche «Avvertenze e misure precauzionali»).

Tabella 1 Monitoraggio dopo la prima somministrazione di Fingolimod Devatis – Tabella di riepilogo

| | |
|---|---|
| <i>In tutti i pazienti</i> | |
| È necessario effettuare un monitoraggio di 6 ore per sintomi di bradicardia e disturbi della conduzione atrioventricolare come segue: <ul style="list-style-type: none"> • misurazioni orarie di polso e pressione arteriosa; • ECG prima dell'inizio del trattamento e successivamente al monitoraggio di 6 ore; • garanzia della possibilità di un trattamento cardiologico di emergenza; • si consiglia di effettuare un monitoraggio ECG continuo (in tempo reale). | |
| <i>Nei pazienti che presentano anomalie cardiache nelle prime 6 ore dopo la prima assunzione</i> | |
| In presenza di bradiaritmie sintomatiche. | È necessario continuare a monitorare il paziente dopo la fase di monitoraggio di 6 ore fino alla completa scomparsa dei sintomi. |
| Se la frequenza cardiaca raggiunge il valore più basso 6 ore dopo la prima assunzione. | Il monitoraggio cardiaco deve essere prolungato fino al ripristino della frequenza cardiaca, in ogni caso per un periodo minimo di 2 ore. |
| Se nell'ECG, 6 ore dopo la prima dose, si osserva uno degli esiti seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • frequenza cardiaca < 45 battiti al minuto; • nuovo blocco atrioventricolare persistente di secondo grado o blocco atrioventricolare di grado superiore; | È necessario il prolungamento del monitoraggio cardiaco almeno durante la notte. |

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • intervallo QTc ≥ 500 ms. <p>Se in un qualsiasi momento durante la fase di monitoraggio si osserva il seguente esito dell'ECG successivamente alla prima assunzione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • comparsa di nuovo blocco atrioventricolare di terzo grado. | |
| <p>Qualora durante la somministrazione della prima dose fosse necessario un trattamento farmacologico dei sintomi correlati alla bradiaritmia, il paziente deve rimanere in osservazione durante la notte in un centro medico. Al momento della somministrazione della seconda dose, è necessario adottare la strategia di monitoraggio iniziale.</p> | |
| <p><i>Nei pazienti affetti da patologie cardiache preesistenti</i></p> | |
| <p>L'impiego di Fingolimod Devatis in determinati gruppi di pazienti deve essere considerato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi.</p> | |
| <p>Per pazienti predisposti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cardiopatia ischemica nota (inclusa angina pectoris); • insufficienza cardiaca congestizia; • malattia cerebrovascolare; • ipertensione non controllata; • grave apnea notturna non trattata; <p>nonché nei pazienti con anamnesi delle malattie seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infarto miocardico; • arresto cardiaco; • sincope ricorrente; • bradicardia sintomatica. | <p>Prima di iniziare il trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • consultare un cardiologo • e stabilire il monitoraggio cardiaco appropriato (almeno durante la notte). |
| <p><i>Nei pazienti che assumono una terapia che rallenta la frequenza cardiaca</i></p> | |
| <p>Nei pazienti che assumono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • beta-bloccanti; • calcio-antagonisti (che rallentano la frequenza cardiaca come verapamil o diltiazem); | <p>Prima di iniziare il trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • consultare un cardiologo per verificare se è possibile sostituire il medicamento con una sostanza che non rallenti la frequenza cardiaca o che non abbia effetti ritardanti sulla conduzione atrioventricolare; |

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• altre sostanze che riducono la frequenza cardiaca (ad es. ivabradina, digossina, inibitori dell'acetilcolinesterasi, pilocarpina). | oppure, <ul style="list-style-type: none">• nel caso in cui non sia possibile sostituire il medicamento, eseguire un monitoraggio cardiaco appropriato (incl. ECG continuo) durante la notte. |
| <i>Nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT</i> | |
| Nei pazienti con: <ul style="list-style-type: none">• significativo prolungamento dell'intervallo QTc (QTc > 470 ms nelle donne, QTc > 450 ms negli uomini) prima dell'inizio del trattamento;• fattori di rischio supplementari per l'insorgenza di un prolungamento dell'intervallo QT (come ad es. ipokaliemia, ipomagnesiemia oppure sindrome del QT lungo congenita). | Prima di iniziare il trattamento: <ul style="list-style-type: none">• consultare un cardiologo e <ul style="list-style-type: none">• stabilire il monitoraggio cardiaco appropriato (incl. monitoraggio ECG continuo almeno durante la notte in un centro medico). |

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica lieve (classe Child-Pugh A) non sono necessari aggiustamenti della dose di Fingolimod Devatis ma è necessario seguire il trattamento con cautela (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali, Funzionalità epatica» e «Farmacocinetica»). In caso di insufficienza epatica moderata (classe Child-Pugh B) e grave (classe Child-Pugh C) Fingolimod Devatis non deve essere somministrato (cfr. «Controindicazioni»).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza in pazienti con insufficienza renale.

Pazienti anziani

Per i pazienti affetti da sclerosi multipla di età superiore ai 55 anni, i dati clinici disponibili sono estremamente limitati.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di fingolimod nei bambini di età inferiore ai 10 anni finora non sono state valutate. Pertanto, Fingolimod Devatis non deve essere somministrato nei bambini di età inferiore ai 10 anni. Per la fascia d'età ≥ 10 e ≤ 12 anni, i dati disponibili sono limitati (cfr. «Efficacia clinica»).

Appartenenza etnica

Non sono necessari aggiustamenti della dose di Fingolimod Devatis in base all'appartenenza etnica (cfr. «Farmacocinetica»).

Genere

Non sono necessari adeguamenti della dose di Fingolimod Devatis in base al genere (cfr. «Farmacocinetica»).

Controindicazioni

- Pazienti con infarto miocardico, angina pectoris instabile, ictus/TIA (attacco ischemico transitorio), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede un trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe NYHA III/IV nei sei mesi precedenti.
- Pazienti con gravi disturbi del ritmo cardiaco che necessitano di un trattamento antiaritmico con farmaci antiaritmici di classe Ia e III (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali», «Interazioni»).
- Pazienti con blocco atrioventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o blocco atrioventricolare di terzo grado o sindrome del nodo del seno, se non dotati di pacemaker.
- Pazienti con intervallo QTc da 500 ms al basale (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).
- Pazienti con sindrome da immunodeficienza esistente.
- Pazienti con elevato rischio di infezioni opportunistiche, inclusi i pazienti attualmente trattati con terapia immunosoppressiva o i pazienti immunocompromessi.
- Pazienti con gravi infezioni attive o infezioni croniche attive di natura batterica, micotica o virale (ad es. epatite, tubercolosi).
- Pazienti con esistenti neoplasie maligne attive, esclusi i pazienti con carcinoma basocellulare cutaneo.
- Pazienti con insufficienza epatica/cirrosi epatica moderata e grave (corrispondenti alle classi Child-Pugh B e C).
- Pazienti con edema maculare esistente.
- L'utilizzo di Fingolimod Devatis è controindicato nelle pazienti in età fertile che non usano un metodo contraccettivo affidabile, come pure durante la gravidanza e l'allattamento.
- Ipersensibilità nota a fingolimod o a una delle sostanze ausiliarie.

Avvertenze e misure precauzionali

Bradipatia

L'avvio del trattamento con Fingolimod Devatis causa un rallentamento transitorio della frequenza cardiaca e può inoltre essere associato a un ritardo nella conduzione atrioventricolare (cfr. «Effetti indesiderati» e «Farmacodinamica»). Dopo la prima dose, la frequenza cardiaca inizia a diminuire

entro un'ora, raggiungendo il valore più basso entro le prime 6 ore o, in alcuni pazienti, entro 24 ore. Per questo motivo, dopo la prima assunzione di Fingolimod Devatis, tutti i pazienti devono essere monitorati come minimo durante le prime 6 ore per i sintomi di bradicardia. Successivamente, in caso di trattamento continuo, la frequenza cardiaca torna al valore basale entro un mese (cfr.

«Farmacodinamica», sottosezione «Frequenza cardiaca e ritmo cardiaco»). Nei pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg, la frequenza cardiaca rallenta di circa 8 battiti al minuto (/min). Raramente, sono state riscontrate frequenze cardiache inferiori a 40/min (negli adulti) e inferiori a 50/min (nei bambini e negli adolescenti) (cfr. «Effetti indesiderati»). I pazienti nei quali è insorta bradicardia sono risultati generalmente asintomatici, alcuni tuttavia hanno sviluppato sintomi da lievi a moderati come ipotensione, capogiri, affaticamento, palpitazioni e dolori toracici che normalmente scomparivano entro le prime 24 ore di trattamento. Se necessario, la bradicardia può essere trattata mediante somministrazione parenterale di atropina o isoprenalina.

L'avvio di un trattamento con fingolimod è stato associato a ritardo nella conduzione atrioventricolare (AV), solitamente come blocco AV di primo grado (intervallo PR prolungato nell'elettrocardiogramma). Meno dello 0.2% dei pazienti adulti a cui vengono somministrati 0.5 mg di fingolimod ha sviluppato un blocco atrioventricolare di secondo grado, normalmente di tipo Mobitz I (Wenckebach). Le anomalie di conduzione sono state prevalentemente transitorie, asintomatiche, generalmente non hanno richiesto alcun trattamento e si sono risolte entro le prime 24 ore di trattamento. Dall'introduzione sul mercato di fingolimod sono stati segnalati singoli casi di blocco AV completo, transitorio e con remissione spontanea (cfr. «Effetti indesiderati» e «Farmacodinamica»).

Misure di monitoraggio cardiaco alla prima somministrazione (cfr. anche «Tabella di riepilogo» in «Posologia/impiego»)

Tutti i pazienti devono effettuare un ECG prima della somministrazione della prima dose e al termine del periodo di osservazione di 6 ore. All'inizio del trattamento con Fingolimod Devatis tutti i pazienti devono essere monitorati per un periodo di 6 ore per i sintomi di bradicardia, con misurazioni orarie del polso e della pressione arteriosa. Si consiglia inoltre di effettuare un monitoraggio ECG continuo (in tempo reale) durante le prime sei ore. Se dopo la prima assunzione si manifestano bradiaritmie sintomatiche, è necessario adottare misure adeguate e prolungare l'osservazione del paziente oltre la fase di monitoraggio di sei ore, fino alla completa scomparsa dei sintomi.

Se durante il periodo di osservazione, dopo la somministrazione della prima dose, un paziente deve essere sottoposto a trattamento farmacologico, costui deve rimanere in osservazione durante la notte in un centro medico e, dopo la somministrazione della seconda dose di Fingolimod Devatis, è necessario adottare la stessa strategia di monitoraggio utilizzata dopo la prima dose.

Se al termine della fase di monitoraggio di sei ore dopo la prima somministrazione la frequenza cardiaca raggiunge il valore più basso dopo la somministrazione della dose (cosa che suggerisce che non è ancora stato raggiunto il massimo effetto farmacodinamico sul cuore), il monitoraggio deve

essere prolungato fino al ripristino della frequenza cardiaca, in ogni caso per un periodo minimo di due ore.

Quando nei bambini e negli adolescenti si passa dalla dose giornaliera da 0.25 mg a quella da 0.5 mg, si dovranno mettere in atto le stesse precauzioni adottate durante la prima somministrazione. Inoltre, è necessario un monitoraggio cardiaco prolungato, in ogni caso almeno durante la notte, in presenza di uno dei criteri seguenti:

- comparsa di nuovo blocco AV di terzo grado in un qualsiasi momento durante la fase di monitoraggio dopo l'inizio della terapia;
- trascorse 6 ore dall'inizio della terapia, la presenza di:
 - frequenza cardiaca < 45 battiti al minuto negli adulti, < 55 battiti al minuto negli adolescenti e nei bambini a partire dai 12 anni, oppure < 60 battiti al minuto nei bambini a partire dai 10 o 11 anni, quale frequenza cardiaca più bassa dall'inizio del monitoraggio, a indicare che l'effetto farmacodinamico massimo non si è ancora verificato;
 - nuovo blocco AV persistente di secondo grado o blocco AV di grado superiore;
 - intervallo QTc ≥ 500 ms.

L'impiego di Fingolimod Devatis in determinate popolazioni di pazienti deve essere considerato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi. I pazienti con cardiopatia ischemica nota (inclusa angina pectoris), infarto miocardico nell'anamnesi, insufficienza cardiaca congestizia e malattia cerebrovascolare possono eventualmente dimostrare scarsa tolleranza verso la bradicardia. Se si prende in considerazione un trattamento con Fingolimod Devatis, prima dell'inizio del trattamento è necessario consultare un cardiologo per stabilire il monitoraggio cardiaco appropriato (almeno durante la notte) (cfr. «Interazioni»).

A causa del rischio associato a gravi aritmie cardiache, Fingolimod Devatis non deve essere somministrato nei pazienti affetti da blocco senoatriale o da bradicardia sintomatica o con sincope ricorrente nell'anamnesi.

Fingolimod Devatis non deve essere somministrato ai pazienti con arresto cardiaco, ipertensione non controllata o grave apnea notturna non trattata nell'anamnesi, perché possono mostrare scarsa tolleranza verso una bradicardia significativa.

Per i pazienti trattati con beta-bloccanti, calcio-antagonisti che rallentano la frequenza cardiaca (come, ad es. verapamil o diltiazem) o altre sostanze che possono ridurre la frequenza cardiaca (ad es. ivabradina, digossina, inibitori dell'acetilcolinesterasi, pilocarpina), l'esperienza con fingolimod è limitata. Poiché l'avvio del trattamento con Fingolimod Devatis è anche associato a un rallentamento della frequenza cardiaca (cfr. «Bradiaritmia»), l'uso concomitante di queste sostanze all'inizio della terapia con Fingolimod Devatis può causare grave bradicardia e blocco cardiaco. A causa del potenziale effetto additivo sulla frequenza cardiaca, il trattamento con Fingolimod Devatis deve essere generalmente evitato nei pazienti trattati in concomitanza con tali sostanze. Se si prende

in considerazione un trattamento con Fingolimod Devatis, è necessario consultare un cardiologo per verificare se è possibile passare a un medicamento senza effetti di rallentamento della frequenza cardiaca o di ritardo della conduzione AV oppure per stabilire misure di monitoraggio ottimali all'inizio della terapia. I pazienti per i quali non è possibile attuare un cambiamento di medicinali devono essere sottoposti a monitoraggio ECG continuo almeno durante la notte (cfr. «Interazioni»).

L'effetto sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrioventricolare può ripresentarsi al momento della ripresa del trattamento con Fingolimod Devatis in base alla durata della sospensione della terapia e alla durata del precedente trattamento con Fingolimod Devatis.

Si consiglia di mettere in atto le stesse misure precauzionali adottate durante la prima somministrazione, in caso di sospensione della terapia per:

- uno o più giorni durante le prime due settimane del trattamento;
- più di sette giorni durante la terza o la quarta settimana di trattamento;
- più di due settimane dopo il primo mese di trattamento;
- se il periodo di sospensione del trattamento è più breve di quello precedentemente menzionato, continuare il trattamento con la dose successiva come pianificato.

Prolungamento dell'intervallo QT

In alcuni pazienti con esposizione a fingolimod sono stati osservati prolungamenti dell'intervallo QT (singoli pazienti con prolungamento dell'intervallo QTcF tra 30 e 60 ms, nessun prolungamento dell'intervallo QTcF > 60 ms e nessun valore individuale > 500 ms). I pazienti con rischio di prolungamento dell'intervallo QTc non sono stati inclusi negli studi clinici. La rilevanza clinica di tali risultati non è chiara.

Poiché l'inizio di un trattamento con Fingolimod Devatis riduce la frequenza cardiaca e prolunga l'intervallo QT, il trattamento con Fingolimod Devatis è controindicato nei pazienti con intervallo QTc al basale da 500 ms (cfr. «Controindicazioni»).

Nelle seguenti popolazioni di pazienti, la somministrazione di Fingolimod Devatis deve essere evitata il più possibile. Tuttavia, se si prende in considerazione il trattamento con Fingolimod Devatis, la priorità è quella di consultare un cardiologo per stabilire il monitoraggio cardiaco appropriato (incl. monitoraggio ECG continuo almeno durante la notte in un centro medico):

- pazienti con significativo prolungamento dell'intervallo QTc (QTc > 470 ms nelle donne adulte, QTc > 460 ms nelle donne giovani, QTc > 450 ms negli uomini giovani e adulti) prima dell'inizio del trattamento;
- pazienti con ulteriori fattori di rischio di insorgenza di un prolungamento dell'intervallo QT (come ad es. ipokaliemia, ipomagnesiemia oppure sindrome del QT lungo congenita) (cfr. «Farmacodinamica» e «Interazioni»).

Nei pazienti che presentano un intervallo QTc ≥ 500 ms al termine della fase di monitoraggio di sei ore dopo l'inizio della terapia, è necessario prolungare il monitoraggio cardiaco almeno durante la notte (cfr. «Posologia/impiego»).

Fingolimod non è stato studiato nei pazienti con aritmie che necessitano di un trattamento a base di antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, procainamide) o di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo). Nei pazienti affetti da bradicardia, gli antiaritmici di classe Ia e di classe III sono stati associati, tra l'altro, a casi di torsione di punta. Poiché l'inizio di un trattamento con Fingolimod Devatis riduce la frequenza cardiaca, Fingolimod Devatis non deve essere somministrato insieme a tali medicinali (cfr. «Controindicazioni»).

Infezioni

Uno degli effetti farmacodinamici più importanti di Fingolimod Devatis consiste nella riduzione dose-dipendente della conta linfocitaria periferica del 20–30% del valore basale, derivante dall'accumulo reversibile di linfociti nei tessuti linfoidei (cfr. «Farmacocinetica»).

In base agli effetti di Fingolimod Devatis sul sistema immunitario (cfr. «Farmacocinetica»), il rischio di infezione può aumentare (incluse le infezioni opportunistiche) (cfr. «Effetti indesiderati»).

Prima dell'inizio del trattamento con Fingolimod Devatis, deve essere presente un emocromo completo effettuato di recente (ossia entro 6 mesi o dopo la sospensione di una terapia precedente). Inoltre, si consiglia di monitorare l'emocromo completo inclusa la conta differenziale leucocitaria al mese 3 e, in seguito, regolarmente almeno una volta l'anno, durante il trattamento e in presenza di segni di un'infezione. Se viene confermata una conta linfocitaria totale $< 0.1 \times 10^9/l$, il trattamento deve essere sospeso fino a miglioramento. In caso di conta linfocitaria totale $< 0.2 \times 10^9/l$, è necessario eseguire un attento monitoraggio della conta differenziale leucocitaria almeno ogni 3 mesi. Nei pazienti con infezioni gravi attive o infezioni croniche attive non deve essere iniziata alcuna terapia con Fingolimod Devatis (cfr. «Controindicazioni») ma occorre attendere che l'infezione scompaia prima di avviare la terapia.

Nei pazienti che durante la terapia mostrano segni di un'infezione, è necessario adottare immediatamente misure diagnostiche e terapeutiche appropriate, in particolare in caso di sospetta infezione da virus del gruppo dell'herpes (tra gli altri Herpes Simplex [HSV] e Varicella Zoster [VZV]) (cfr. «Effetti indesiderati»). Poiché dopo la fine della terapia l'eliminazione di fingolimod può richiedere fino a due mesi, è necessario proseguire con il monitoraggio per un'eventuale infezione durante tale periodo (cfr. la sottosezione più avanti: «Interruzione della terapia»). A causa dei rischi derivanti dagli effetti additivi sul sistema immunitario, l'uso concomitante di terapie a base di medicinali antineoplastici, immunosoppressori o immunomodulanti deve essere evitato. Le decisioni specifiche in merito alla posologia e alla durata del trattamento con corticosteroidi devono essere prese in base al giudizio clinico. Negli studi clinici di fase III l'impiego di un breve ciclo di corticosteroidi in concomitanza con fingolimod (fino a 5 giorni a seconda del protocollo dello studio) non ha comportato alcun aumento dell'incidenza globale di infezioni rispetto al placebo. In base a tali dati, è possibile somministrare brevi cicli di corticosteroidi in combinazione con Fingolimod Devatis (fino a 5 giorni) (cfr. «Effetti indesiderati» e «Interazioni»).

I pazienti trattati con Fingolimod Devatis devono comunicare al medico eventuali sintomi di infezioni. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario considerare un'interruzione del trattamento con Fingolimod Devatis ed effettuare una valutazione del rapporto rischio-beneficio, prima di proseguire la terapia.

Infezioni da virus del gruppo dell'herpes

Negli studi clinici controllati verso placebo, il 9% dei pazienti adulti trattati con fingolimod ha sviluppato un'infezione da herpes rispetto al 7% dei soggetti trattati con placebo. Dopo l'introduzione sul mercato, sono stati riportati casi gravi e potenzialmente letali di meningite/encefalite causata dai virus della Varicella Zoster (VZV) e dell'Herpes Simplex (HSV), verificatisi in qualsiasi momento durante la terapia con fingolimod. In caso di infezioni da virus del gruppo dell'herpes potenzialmente letali come conseguenza di un'infezione disseminata, ad esempio encefalite/meningite o insufficienza multiorgano, occorre interrompere la terapia con Fingolimod Devatis e procedere immediatamente con test diagnostici e un trattamento appropriati.

Prima del trattamento con Fingolimod Devatis, è necessario valutare i pazienti in riferimento all'immunità alla varicella. Prima di iniziare la terapia con Fingolimod Devatis, è consigliabile che i pazienti senza anamnesi clinica di varicella accertata dal medico o la prova di un ciclo di vaccinazione completo con un vaccino contro la varicella, effettuino un test sugli anticorpi contro il virus della Varicella Zoster (VZV). Per i pazienti con titolo anticorpale negativo, prima dell'inizio del trattamento con Fingolimod Devatis, è consigliabile effettuare un ciclo completo di immunizzazione con vaccinazione contro la varicella (cfr. «Effetti indesiderati»). Per garantire l'azione completa del vaccino, il trattamento con Fingolimod Devatis deve essere iniziato solo un mese dopo la vaccinazione.

Inoltre, a seguito dell'introduzione sul mercato, sono stati osservati casi di sarcoma di Kaposi causati da infezioni da herpes virus umano di tipo 8 (HHV-8). Nei pazienti con sintomi o segni di sarcoma di Kaposi è bene eseguire tempestivamente ulteriori accertamenti e valutare altre terapie.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Dall'introduzione sul mercato sono stati documentati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) (cfr. «Effetti indesiderati»). La LMP è un'infezione opportunistica causata dal virus JC che può essere fatale o causare grave disabilità.

La LMP può manifestarsi solo in presenza di infezione da virus JC (JCV). Se viene effettuato un test per il virus JC, è necessario considerare che l'effetto di una linfopenia sull'accuratezza dei test degli anticorpi anti-JCV non è stato studiato nei pazienti trattati con fingolimod.

È inoltre necessario sottolineare il fatto che un test degli anticorpi anti-JCV con esito negativo non esclude la possibilità di una successiva infezione da JCV.

All'inizio del trattamento con fingolimod è consigliabile disporre di una RM (in generale non più vecchia di 3 mesi) da usare come riferimento. Negli esami diagnostici di RM di routine (in base alle

raccomandazioni locali e nazionali) i medici devono prestare attenzione alle lesioni che potrebbero indicare la presenza di LMP. La diagnostica per immagini con RM deve essere considerata come parte di un attento monitoraggio di pazienti ad elevato rischio di LMP.

I medici devono prestare attenzione a sintomi quali disturbi della deambulazione e del linguaggio così come alterazioni della personalità o risultati della RM che indicano la presenza di LMP.

Se si sospetta un'infezione da LMP, è necessario effettuare subito un esame diagnostico di RM e sospendere il trattamento con fingolimod finché non è possibile escludere l'infezione da LMP. Se la LMP è confermata, il trattamento con Fingolimod Devatis deve essere interrotto definitivamente.

I risultati della RM possono essere indicativi di LMP già prima della comparsa di segni o sintomi clinici. Casi di LMP diagnosticati sulla base dei risultati della RM e di positività al DNA del JCV nel liquor cerebrospinale, ma in assenza di segni clinici o sintomi specifici, sono stati riportati in pazienti trattati con medicinali anti-sclerosi multipla associati a un rischio per LMP, tra cui anche Fingolimod Devatis.

Senza trattamento precedente con natalizumab, si sono verificati casi di LMP dopo un trattamento di circa 2–3 anni. Sebbene sembri che il rischio stimato aumenti con l'esposizione cumulativa nel tempo, non è nota una correlazione esatta con la durata del trattamento. Inoltre, sono stati segnalati casi di LMP in pazienti precedentemente trattati con natalizumab (natalizumab è associato a un maggiore rischio di LMP).

Il tasso di incidenza della LMP nei pazienti che vivono in Giappone sembra essere più alto, ma non si sa ancora a che cosa ciò possa essere dovuto.

Una sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (inglese: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) è stata osservata nei pazienti trattati con modulatori del recettore per la sfingosina 1-fosfato (S1P), tra cui fingolimod, che hanno sviluppato una LMP, con conseguente interruzione del trattamento. La IRIS si manifesta con un peggioramento delle condizioni del paziente a esordio probabilmente rapido, può causare complicazioni neurologiche gravi o il decesso e spesso è associata a modificazioni caratteristiche alla RM. La IRIS si è manifestata nei pazienti con LMP alcuni mesi dopo l'interruzione del modulatore del recettore S1P. Si deve sorvegliare il paziente per accertare se compare la IRIS e trattare in maniera adeguata l'infiammazione a questa associata.

Infezioni da criptococco

Dall'introduzione sul mercato del medicamento, sono stati segnalati casi di infezione da criptococco, incluse meningiti da criptococco (cfr. «Effetti indesiderati»). La maggior parte dei casi si sono verificati dopo circa 2–3 anni di trattamento. Tuttavia, non è nota una correlazione esatta con la durata del trattamento. I pazienti con sintomi e segni che corrispondono a una meningite da criptococco (cefalea accompagnata da rigidità al collo, sensibilità alla luce, nausea e/o confusione) dovrebbero essere tempestivamente sottoposti a valutazione diagnostica. Se viene diagnosticata una meningite da criptococco, è necessario intraprendere un trattamento appropriato.

Infezioni da papillomavirus umano

Casi di infezione da papillomavirus umano (HPV), compresi papillomi, displasie, condilomi e tumori correlati a HPV, sono stati riportati nei pazienti trattati con fingolimod dopo l'introduzione sul mercato (cfr. «Effetti indesiderati»). A causa delle proprietà immunosoppressive di fingolimod, prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Devatis si deve prendere in considerazione la vaccinazione contro l'HPV, tenendo conto delle raccomandazioni sulla vaccinazione. Si raccomanda lo screening antitumorale, compreso il Pap test, come da prassi standard.

Vaccinazione

Durante l'assunzione di Fingolimod Devatis e fino a due mesi dopo l'interruzione del trattamento, l'efficacia delle vaccinazioni potrebbe essere ridotta (cfr. la sottosezione più avanti: «Interruzione della terapia»). Evitare l'assunzione di vaccini vivi attenuati nei primi due mesi dopo l'interruzione della terapia con Fingolimod Devatis.

Per bambini e adolescenti, consultare inoltre la sottosezione «Bambini e adolescenti».

Edema maculare

Nello 0.5% di pazienti trattati con 0.5 mg di fingolimod sono stati segnalati casi di edema maculare (cfr. «Effetti indesiderati») con o senza sintomi visibili che si manifestano principalmente nei primi 3-4 mesi di terapia. Prima dell'inizio e 3-4 mesi dopo l'inizio di una terapia con Fingolimod Devatis è necessario effettuare un esame diagnostico oftalmologico con valutazione del fondo oculare, inclusa la macula. Ogni 6 mesi è inoltre necessario effettuare un esame diagnostico dell'acuità visiva presso il neurologo curante. Se in un momento qualsiasi durante la terapia con Fingolimod Devatis il paziente accusa disturbi visivi è necessario effettuare un esame diagnostico del fondo oculare, inclusa la macula. I pazienti con anamnesi clinica di diabete mellito o uveite così come i pazienti con anamnesi clinica di edema maculare devono sottoporsi a esami diagnostici oftalmologici su base regolare durante la terapia con Fingolimod Devatis (cfr. «Controindicazioni»).

Funzionalità epatica

Durante il trattamento con fingolimod si è registrato un aumento dei valori epatici, in particolare dell'alanina aminotransaminasi (ALT), ma anche della gamma-glutamyl transferasi (GGT) e dell'aspartato transaminasi (AST). Negli studi clinici condotti su pazienti adulti affetti da SM, nell'8% (placebo 1.9%) dei casi l'ALT è aumentata di oltre 3 volte il limite superiore dei valori normali (ULN). Un aumento di oltre 5 volte l'ULN è stato riportato negli studi clinici con fingolimod nell'1.8% dei casi (placebo 0.9%). In questi casi il trattamento è stato interrotto. In alcuni pazienti, una nuova esposizione a fingolimod ha causato un aumento dei valori delle transaminasi epatiche, suggerendo l'esistenza di un nesso causale con fingolimod. Dopo l'introduzione sul mercato, nei pazienti trattati con fingolimod sono stati osservati anche danni epatici clinicamente significativi. Sono stati infatti riportati casi di insufficienza epatica acuta che hanno richiesto un trapianto di fegato (cfr. «Effetti indesiderati»). In alcuni casi, già 10 giorni dopo la prima dose si sono manifestati segni di danno

epatico, tra cui livelli sensibilmente più alti delle transaminasi sieriche e della bilirubina totale, che, tuttavia, sono stati riportati anche in seguito a un utilizzo prolungato.

Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Devatis è necessario disporre di esami dei livelli di bilirubina e transaminasi eseguiti non prima dei 6 mesi precedenti. Durante il trattamento e fino a due mesi dopo l'interruzione dello stesso, è opportuno eseguire controlli regolari anche in assenza di evidenze cliniche di danno epatico: dopo aver iniziato la terapia con Fingolimod Devatis, eseguire le analisi dei valori epatici dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi e, successivamente, su base periodica fino a 2 mesi dopo l'interruzione della terapia, anche in assenza di sintomi clinici.

In presenza di un aumento significativo delle transaminasi epatiche oltre 3 volte ma meno di 5 volte il limite superiore dei valori normali (ULN) NON accompagnato da sintomi clinici o da un aumento della bilirubina, è opportuno eseguire con maggiore frequenza le analisi dei valori epatici, comprese la bilirubina sierica e la fosfatasi alcalina (ALP), per rilevare un ulteriore aumento. È necessario inoltre chiarire eventuali cause alternative del danno epatico. In caso di aumento delle transaminasi di almeno 5 volte l'ULN o di aumento pari a 3 volte l'ULN accompagnato da un aumento concomitante della bilirubina, occorre sospendere momentaneamente il trattamento con Fingolimod Devatis e monitorare attentamente i valori epatici mediante analisi di laboratorio.

Quando i valori epatici saranno tornati nella norma, il trattamento potrà essere ripreso solo dopo un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici, ad esempio se viene dimostrata un'eziologia alternativa plausibile dei segni e dei sintomi del danno epatico.

I pazienti devono inoltre essere sottoposti a monitoraggio clinico per individuare eventuali segni e sintomi di danno epatico. Nei pazienti con sintomi che possono suggerire un danno epatico, quali nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, fastidio al quadrante addominale superiore destro, nuova insorgenza o peggioramento di affaticamento, difficoltà di concentrazione, anoressia o ittero e/o urine di colore scuro, è necessario verificare immediatamente i livelli degli enzimi epatici e della bilirubina. Sospendere il trattamento con Fingolimod Devatis se vengono confermati danni epatici significativi. La terapia potrà essere ripresa solo se verrà individuata con certezza un'eziologia alternativa plausibile del danno epatico. Anche se non vi sono dati che confermino il maggior rischio di un aumento dei valori epatici durante l'assunzione di fingolimod nei pazienti con danni epatici preesistenti, occorre prestare cautela in presenza di anamnesi nota di patologia epatica grave. I test della funzionalità epatica dovranno essere eseguiti periodicamente fino a 2 mesi dopo l'interruzione della terapia, anche in assenza di sintomi clinici. Evitare l'assunzione aggiuntiva di medicinali/sostanze potenzialmente tossici per il fegato (incluse le bevande alcoliche). I pazienti con cirrosi epatica e insufficienza epatica (classi Child-Pugh B e C) non devono essere trattati con Fingolimod Devatis. Allo stesso modo, i pazienti con un'infezione da epatite B attiva cronica o acuta non devono sottoporsi al trattamento, poiché sussiste il rischio di esacerbazione della malattia epatica virale (cfr. anche «Controindicazioni»).

Pressione del sangue

Negli studi clinici sulla SM, i pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg hanno mostrato un aumento medio di circa 3 mmHg della pressione sistolica e di circa 1 mmHg della pressione diastolica che è stato osservato per la prima volta circa 1 mese dopo l'inizio del trattamento e che è persistito durante il trattamento. Durante il trattamento con Fingolimod Devatis, la pressione del sangue deve essere controllata regolarmente.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Negli studi clinici e durante l'osservazione successiva all'introduzione sul mercato del medicamento, sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) negli adulti con la dose da 0.5 mg (cfr. «Effetti indesiderati»). Fra i sintomi riportati figuravano l'insorgenza improvvisa di forte cefalea, nausea, vomito, stato mentale alterato, disturbi visivi e convulsioni. I sintomi della PRES sono generalmente reversibili, ma possono progredire in ictus ischemico o emorragia cerebrale. La diagnosi e il trattamento tardivi possono portare a sequele neurologiche croniche. In caso di sospetto di PRES, Fingolimod Devatis non deve più essere somministrato.

Funzionalità polmonare

Già nel primo mese dall'inizio della terapia con fingolimod è stata osservata una riduzione dose-dipendente dei valori del volume espiratorio massimo in 1 secondo (FEV₁) e della capacità di diffusione (DLCO); tali valori ridotti sono rimasti stabili nel periodo successivo. Dopo una terapia di 24 mesi, la riduzione attesa del valore di FEV₁ in percentuale dei valori al basale è stata del 2.7% per fingolimod 0.5 mg e dell'1.2% per il placebo. Per la DLCO, le riduzioni rispetto al basale dopo una terapia di 24 mesi sono state del 3.3% per fingolimod 0.5 mg e del 2.7% per il placebo. Le variazioni del valore di FEV₁ sembrano reversibili dopo l'interruzione della terapia. Sono disponibili solo dati limitati sulla reversibilità dell'alterazione della DLCO successivamente all'interruzione della terapia. Negli studi clinici controllati con pazienti affetti da SM si verifica dispnea nel 5% dei pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg e nel 4% dei pazienti trattati con placebo. Alcuni pazienti hanno interrotto il trattamento con fingolimod a causa di dispnea inspiegabile negli studi di estensione (non controllati). Fingolimod non è stato studiato nei pazienti affetti da SM con compromissione della funzionalità polmonare. In presenza di sintomi che indicano un disturbo polmonare, è necessario effettuare un esame diagnostico specialistico (inclusi la spirometria e la determinazione della DLCO).

Tumori maligni cutanei

Durante il trattamento con fingolimod sono stati osservati casi di carcinoma basocellulare (BCC) e altri tumori cutanei, tra cui melanoma maligno, carcinoma a cellule squamose, sarcoma di Kaposi e carcinoma a cellule di Merkel, (cfr. «Effetti indesiderati»).

In tutti i pazienti, in particolare in quelli con e anche in quelli senza elevato rischio di neoplasie cutanee maligne, è necessario effettuare esami diagnostici dermatologici regolari prima di iniziare la terapia con Fingolimod Devatis e successivamente. Le lesioni cutanee sospette devono essere chiarite immediatamente.

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

Linfomi

I pazienti trattati con immunosoppressori sono di solito esposti a un maggior rischio di sviluppare linfomi o altre neoplasie maligne. Negli studi clinici e dopo l'introduzione sul mercato sono stati riportati casi di linfoma. I casi riportati erano di natura eterogenea, principalmente linfomi non-Hodgkin, compresi linfomi a cellule B e a cellule T. Sono stati osservati anche casi di linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide) (cfr. «Effetti indesiderati»).

Alterazione della conta linfocitaria

In base al meccanismo d'azione, Fingolimod Devatis 0.5 mg provoca la riduzione reversibile della conta linfocitaria del 70% del valore allo stato di equilibrio dinamico. È necessario sottoporsi regolarmente a controlli dell'emocromo.

Precedente trattamento con terapie a base di immunosoppressori o immunomodulanti

Non esistono studi clinici sulla valutazione della sicurezza e dell'efficacia di fingolimod dopo il passaggio da teriflunomide, dimetilfumarato o alemtuzumab a fingolimod.

In caso di passaggio da altri trattamenti modificanti la malattia, occorre considerare l'emivita di eliminazione e la modalità d'azione delle altre terapie, per evitare un effetto immunitario additivo e, al contempo, il rischio di riattivazione della malattia. Prima di iniziare un trattamento con Fingolimod Devatis, deve essere disponibile un emocromo completo, effettuato di recente (cioè dopo la sospensione della terapia precedente) al fine di assicurare che gli eventuali effetti immunitari siano scomparsi (cioè citopenia).

Interferone beta, glatiramer acetato o dimetilfumarato

Di norma, è possibile iniziare la terapia con Fingolimod Devatis subito dopo la sospensione del trattamento con interferone beta, glatiramer acetato o dimetilfumarato.

Natalizumab o teriflunomide

A causa della lunga emivita di eliminazione di natalizumab o teriflunomide, si raccomanda prudenza nei pazienti che passano da queste terapie a Fingolimod Devatis per quanto concerne i possibili effetti immunitari additivi. Si consiglia di stabilire il momento in cui iniziare la terapia con Fingolimod Devatis dopo un'attenta valutazione caso per caso.

L'eliminazione di natalizumab dopo la sospensione del trattamento può durare fino a 2–3 mesi. Anche teriflunomide viene eliminato lentamente dal plasma. Senza un processo di eliminazione rapido, la clearance di teriflunomide dal plasma può durare più mesi fino a raggiungere un periodo di

2 anni. Un processo di eliminazione rapido è descritto nell'Informazione professionale di teriflunomide.

Alemtuzumab

In base alle proprietà e alla durata d'azione immunosoppressiva di alemtuzumab descritte nell'Informazione professionale, si sconsiglia di iniziare un trattamento con Fingolimod Devatis dopo alemtuzumab a meno che i benefici superino in modo evidente i rischi per il singolo paziente.

Ritorno di attività della malattia (effetto rebound) dopo l'interruzione di Fingolimod Devatis

Successivamente all'introduzione sul mercato del medicamento, sono stati segnalati casi di esacerbazione della malattia talvolta con eventi di recidiva a decorso fulminante dopo l'interruzione di fingolimod. Questi eventi sono stati normalmente osservati entro 12 settimane dall'interruzione di fingolimod, ma sono stati inoltre riportati anche fino a 24 settimane dall'interruzione del medicamento e oltre. Pertanto, è necessario prestare cautela quando si interrompe il trattamento con Fingolimod Devatis (cfr. la rubrica sotto «Interruzione della terapia»). Dopo l'interruzione della terapia, è necessario monitorare i pazienti per l'eventuale presenza di segni o sintomi che possano indicare un'intensificazione dell'attività della malattia. Se necessario, deve essere avviato un trattamento adeguato.

Sorvegliare i pazienti con LMP dopo l'interruzione di Fingolimod Devatis per accertare l'insorgenza di una sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (LMP-IRIS) (cfr. avvertenza «Leucoencefalopatia multifocale progressiva»).

Lesioni tumefattive

Dopo l'introduzione sul mercato sono stati segnalati rari casi di lesioni tumefattive associate a una ricaduta di SM. In caso di ricadute gravi, si deve eseguire una RM per escludere la presenza di lesioni tumefattive. L'interruzione del trattamento con Fingolimod Devatis deve essere considerata dal medico su base individuale, tenendo conto dei benefici e dei rischi per il singolo paziente.

Interruzione della terapia

Se si decide di interrompere il trattamento con Fingolimod Devatis, è necessario considerare il fatto che, dopo l'ultima dose, fingolimod rimane nel sangue fino a due mesi e che presenta effetti farmacodinamici come, ad esempio, la riduzione dei valori dei linfociti. Entro 1–2 mesi dal termine della terapia, i valori dei linfociti tornano di solito nel range di normalità (cfr. «Farmacocinetica»). Inoltre, il monitoraggio delle infezioni dovrebbe proseguire per 2 mesi e in tale periodo i pazienti dovrebbero continuare a comunicare gli eventuali segni di un'infezione. In tale periodo, l'avvio di altre terapie comporterà un'esposizione concomitante a fingolimod. Si raccomanda prudenza poiché l'assunzione di immunosoppressivi poco dopo la sospensione di Fingolimod Devatis può provocare un effetto additivo sul sistema immunitario (cfr. anche «Ritorno di attività della malattia (effetto

rebound) dopo l'interruzione di Fingolimod Devatis »). Occorre anche monitorare i livelli delle transaminasi e della bilirubina fino a 2 mesi dopo l'interruzione della terapia.

Bambini e adolescenti (a partire dai 10 anni)

Il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti è simile a quello degli adulti, pertanto, per tale popolazione, si applicano le stesse avvertenze e misure precauzionali valide per gli adulti. Se viene prescritto Fingolimod Devatis a bambini e adolescenti, è necessario osservare quanto segue:

- Durante la somministrazione della prima dose è necessario adottare misure precauzionali (cfr. «Bradiaritmia»). Si raccomandano inoltre le stesse misure precauzionali valide per la prima dose, se i pazienti passano da una dose giornaliera di 0.25 mg a una dose giornaliera di 0.5 mg.
- Nello studio pediatrico controllato D2311, gli eventi di crisi convulsive, stati di ansia, umore depresso e depressione sono stati più frequenti nei pazienti trattati con fingolimod rispetto a quelli trattati con interferone beta-1a. Pertanto, in questo sottogruppo di pazienti è necessario prestare particolare cautela (cfr. «Bambini e adolescenti» nella rubrica «Effetti indesiderati»).
- Nei bambini e negli adolescenti trattati con fingolimod sono stati osservati casi isolati di lieve aumento dei valori di bilirubina.
- Si consiglia che bambini e adolescenti inizino il trattamento con Fingolimod Devatis solo dopo aver effettuato tutte le vaccinazioni previste conformemente alle linee guida vigenti in materia di vaccinazione.
- Sono disponibili dati estremamente limitati sull'assunzione di bambini e adolescenti di 10–12 anni di età con peso inferiore a 40 kg o di bambini con stadiazione secondo Tanner < 2 (cfr. «Effetti indesiderati» ed «Efficacia clinica»). In base alle conoscenze estremamente limitate ottenute da studi clinici, è necessario prestare particolare cautela in questi sottogruppi di bambini e adolescenti.
- Per i bambini e gli adolescenti non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine.

Bambini e adolescenti (sotto i 10 anni)

La sicurezza e l'efficacia di fingolimod nei pazienti di età inferiore ai 10 anni non sono state valutate. Pertanto, Fingolimod Devatis non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 10 anni.

Gravidanza, donne in età fertile, rischio per il feto e contraccezione

L'uso di Fingolimod Devatis è controindicato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano un metodo contraccettivo affidabile (cfr. «Controindicazioni»). Tenuto conto del rischio potenzialmente elevato per il feto, prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Devatis le donne in età fertile devono essere sottoposte a test di gravidanza e mostrare un risultato negativo. Deve essere fornita loro consulenza medica sul rischio di effetti dannosi per il feto associati con il trattamento. Durante il

trattamento con Fingolimod Devatis, le donne devono evitare la gravidanza e devono adottare un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento e per 2 mesi dopo la sua interruzione (cfr. «Controindicazioni», «Gravidanza, allattamento» e la sezione precedente «Ritorno di attività della malattia (effetto rebound) dopo l'interruzione di Fingolimod Devatis»).

Fingolimod Devatis 0.5 mg contiene i coloranti azoici tartrazina (E102) e giallo tramonto FCF (E110), che possono causare reazioni allergiche.

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Interazioni

Interazioni farmacocinetiche

Fingolimod viene degradato principalmente dall'azione del citocromo P450–4F2 (CYP4F2) ed eventualmente da altri isoenzimi CYP4F. Gli studi *in vitro* condotti sugli epatociti hanno mostrato che il CYP3A4 può contribuire al metabolismo di fingolimod, se il CYP3A4 viene stimolato in modo intenso.

Potenziale di fingolimod e fingolimod fosfato di inibizione del metabolismo di medicinali somministrati in concomitanza

Gli studi *in vitro* sull'inibizione, condotti con micromosomi epatici umani raggruppati e determinati substrati sonda metabolici, hanno dimostrato che fingolimod e fingolimod fosfato difficilmente o per nulla riescono a inibire l'attività degli enzimi CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11 [solo fingolimod]). È pertanto poco probabile che fingolimod e fingolimod fosfato riducano la clearance dei principi attivi che vengono metabolizzati essenzialmente dai principali isoenzimi CYP.

Potenziale di fingolimod e fingolimod fosfato di stimolo del proprio metabolismo e/o del metabolismo di medicinali somministrati in concomitanza

Fingolimod è stato analizzato per quanto riguarda il suo potenziale di stimolo dell'mRNA umano di CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 e ABCB1 (P-gp) e dell'attività di CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP4F2 negli epatociti umani primari. Fingolimod non ha causato alcuna stimolazione dell'mRNA o dell'attività dei vari enzimi CYP450 e ABCB1 rispetto al controllo del veicolo. Pertanto, non si prevede alcuna induzione clinicamente rilevante degli enzimi CYP450 testati o di ABCB1 (P-gp) da parte di fingolimod in concentrazioni terapeutiche. Gli esperimenti *in vitro* non hanno mostrato alcuna evidenza di induzione del CYP causata da fingolimod fosfato.

Potenziale di fingolimod e fingolimod fosfato di inibizione del trasporto attivo di medicinali somministrati in concomitanza

In base ai dati *in vitro*, fingolimod come anche fingolimod fosfato non dovrebbero provocare alcun effetto inibitorio sull'assorbimento di medicinali e/o principi attivi biologici somministrati in concomitanza e che vengono trasportati da trasportatori di anioni organici (OATP1B1, OATP1B3) o da polipeptidi co-trasportatori del sodio taurocolato (NTCP). Di conseguenza, si ritiene che anche in presenza di concentrazioni terapeutiche non si verifichi alcuna inibizione del deflusso di medicinali e/o principi attivi biologici somministrati in concomitanza, i quali vengono trasportati da proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP), pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) o proteina di resistenza multifarmaco 2 (MRP2), oppure che vengono rilasciati tramite P-glicoproteina (P-gp).

Contraccettivi orali

L'assunzione di fingolimod 0.5 mg/die in concomitanza con contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel) non ha alterato l'esposizione a tali contraccettivi orali. L'esposizione a fingolimod e fingolimod fosfato è stata conforme ai valori misurati negli studi precedenti. L'interazione con contraccettivi orali che contengono altri progestinici non è stata studiata. Tuttavia, non è previsto alcun effetto di fingolimod sull'esposizione a tali sostanze.

Ciclosporina

La farmacocinetica di una singola dose di fingolimod è rimasta invariata quando somministrata in concomitanza con ciclosporina allo stato di equilibrio dinamico. E anche in caso di somministrazione di una o più dosi (28 giorni) di fingolimod non è emersa alcuna variazione della farmacocinetica della ciclosporina allo stato di equilibrio dinamico. Tali dati indicano che fingolimod non riduce né aumenta la clearance di medicinali eliminati principalmente tramite il CYP3A4 e che è improbabile che l'inibizione di CYP3A4 riduca la clearance di fingolimod. La forte inibizione delle molecole trasportatrici P-gp, MRP2 e OATP1B1 OATP-C non interferisce con la disposizione di fingolimod.

Ketoconazolo

La somministrazione concomitante di ketoconazolo 200 mg due volte al giorno allo stato di equilibrio dinamico e di una dose singola di fingolimod 5 mg ha determinato un aumento del valore AUC di fingolimod e fingolimod fosfato (aumento di 1.7 volte) a causa dell'inibizione di CYP4F2.

Isoproterenolo, atropina, atenololo e diltiazem

La somministrazione concomitante di una dose singola di fingolimod e fingolimod fosfato con isoproterenolo o atropina non ha determinato alcuna alterazione. Di conseguenza, la farmacocinetica delle singole dosi di fingolimod e fingolimod fosfato e la farmacocinetica allo stato di equilibrio dinamico di atenololo e diltiazem sono rimaste invariate con somministrazione concomitante dei due succitati medicinali e fingolimod.

Carbamazepina

La somministrazione concomitante di carbamazepina 600 mg due volte al giorno allo stato di equilibrio dinamico e una dose singola di fingolimod 2 mg ha determinato un debole effetto sul valore dell'AUC di fingolimod e fingolimod fosfato (in entrambi una riduzione di circa il 40%), suggerendo che l'uso concomitante di carbamazepina può ridurre l'efficacia di fingolimod.

Altri potenti induttori dell'enzima CYP3A4, come ad es. rifampicina, fenobarbital, fenitoina, oxcarbazepina, efavirenz e iperico (erba di San Giovanni), possono ridurre l'AUC di fingolimod e del suo metabolita almeno in misura comparabile e, di conseguenza, possono limitare l'efficacia di fingolimod se assunti in concomitanza.

Test di laboratorio

Poiché fingolimod riduce il numero dei linfociti nel sangue mediante una redistribuzione negli organi linfoidi secondari, non è possibile utilizzare le conte dei linfociti del sangue periferico per valutare lo stato di sottogruppo dei linfociti di un paziente trattato con Fingolimod Devatis.

A causa della riduzione della conta dei linfociti nel flusso sanguigno, i test di laboratorio che prevedono l'utilizzo di cellule mononucleari circolanti necessitano di maggiori quantità di sangue.

Interazioni farmacodinamiche

A causa dei rischi degli effetti additivi sul sistema immunitario, l'assunzione concomitante con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive (inclusi i corticosteroidi) deve essere evitata (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»). La presa di decisioni specifiche in merito a posologia e durata del trattamento concomitante con corticosteroidi deve basarsi su una valutazione clinica. Negli studi clinici di fase III l'impiego di un breve ciclo di corticosteroidi in concomitanza con fingolimod (fino a 5 giorni a seconda del protocollo dello studio) non ha comportato alcun aumento dell'incidenza globale delle infezioni rispetto al placebo (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali» ed «Effetti indesiderati»).

Si richiede prudenza nel passaggio da terapie a lunga durata con effetti immunitari, quali natalizumab, teriflunomide o mitoxantrone, a Fingolimod Devatis (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali: Precedente trattamento con terapie a base di immunosoppressori o immunomodulanti»).

Dopo l'inizio del trattamento con fingolimod, l'uso concomitante con atenololo è associato a un complessivo rallentamento della frequenza cardiaca pari al 15%. Tale effetto non è stato osservato con diltiazem.

Per i pazienti trattati con beta-bloccanti, calcio-antagonisti che rallentano la frequenza cardiaca (come, ad es., verapamil o diltiazem) o altre sostanze che possono ridurre la frequenza cardiaca (ad es. ivabradina, digossina, inibitori dell'acetilcolinesterasi, pilocarpina), il trattamento con Fingolimod Devatis non deve essere iniziato a causa del potenziale effetto additivo sulla frequenza cardiaca. Se si prende in considerazione un trattamento con Fingolimod Devatis, all'inizio della terapia è necessario consultare un cardiologo per verificare se è possibile passare a un medicamento senza

effetti di rallentamento della frequenza cardiaca. I pazienti che non possono cambiare medicamento devono essere sottoposti a monitoraggio ECG continuo almeno durante la notte (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali» e «Posologia/impiego»). In caso di assunzione di antiaritmici di classe Ia e classe III, l'uso di Fingolimod Devatis è controindicato (cfr. «Controindicazioni»).

Durante e fino a un periodo di due mesi dopo il trattamento con Fingolimod Devatis, l'efficacia delle vaccinazioni potrebbe essere ridotta. L'assunzione di vaccini vivi attenuati può comportare un rischio di infezione e pertanto deve essere evitata sia durante il trattamento con Fingolimod Devatis sia fino a 2 mesi dopo la fine del trattamento con Fingolimod Devatis (cfr. «Effetti indesiderati» e «Avvertenze e misure precauzionali»).

Effetto di Fingolimod Devatis su altri medicinali

Analisi farmacocinetica di popolazione per possibili interazioni con altri medicinali

Uno studio sulla farmacocinetica di popolazione condotto su pazienti affetti da sclerosi multipla non ha rilevato effetti significativi di fluoxetina e paroxetina (forti inibitori di CYP2D6) sulle concentrazioni di fingolimod o fingolimod fosfato. Con la somministrazione di carbamazepina, la concentrazione di fingolimod fosfato si riduce di meno del 30%. Inoltre, le seguenti sostanze comunemente prescritte non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti ($\leq 20\%$) sulle concentrazioni di fingolimod o fingolimod fosfato: baclofene, gabapentin, ossibutina, amantadina, modafinil, amitriptilina, pregabalin, corticosteroidi e contraccettivi orali.

Gravidanza, allattamento

Donne in età fertile/contraccezione femminile

L'uso di fingolimod è controindicato nelle donne in età fertile che non usano un metodo contraccettivo affidabile (cfr. «Controindicazioni»). Pertanto, prima di iniziare un trattamento con Fingolimod Devatis, le donne in età fertile devono mostrare un risultato negativo del test di gravidanza, essere informate sulla possibilità di gravi rischi per il feto ed essere istruite sulla necessità di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Fingolimod Devatis e per 2 mesi dopo la sua conclusione. Poiché dopo l'interruzione del trattamento sono necessari circa 2 mesi affinché il corpo elimini il composto (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»), è probabile che il potenziale di rischio per il feto persista ed è quindi necessario ricorrere a metodi contraccettivi anche in questo periodo (cfr. «Controindicazioni»).

Se il trattamento con Fingolimod Devatis viene interrotto a causa di una gravidanza non intenzionale o non pianificata, è necessario consultare la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali» e le sottosezioni «Ritorno di attività della malattia (effetto rebound) dopo l'interruzione di Fingolimod Devatis» e «Interruzione della terapia».

Gravidanza

Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza e devono adottare un metodo contraccettivo affidabile (cfr. «Controindicazioni»). Se una donna inizia una gravidanza mentre sta assumendo Fingolimod Devatis, si raccomanda l'interruzione del trattamento. Gli studi sperimentali condotti su animali hanno mostrato la presenza di tossicità riproduttiva, inclusi perdita o difetti degli organi del feto, in particolare tronco arterioso persistente e difetto del setto ventricolare (cfr. «Dati preclinici»). Inoltre, è noto che il recettore su cui agisce fingolimod (recettore sfingosina 1-fosfato) è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi. Attualmente non è noto se negli esseri umani si verificano malformazioni cardiovascolari.

Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati con fingolimod nelle donne in stato di gravidanza. I dati disponibili relativi all'esperienza nell'essere umano (dati dopo l'introduzione sul mercato e dati del registro delle gravidanze) suggeriscono che l'uso di fingolimod è associato a una maggiore prevalenza di gravi malformazioni congenite rispetto a quanto osservato nella popolazione generale. Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza e devono adottare un metodo contraccettivo affidabile. Se una donna inizia una gravidanza mentre sta assumendo Fingolimod Devatis, deve interrompere il trattamento. Le pazienti devono essere informate in merito al rischio di effetti dannosi per il feto e devono essere sottoposte a controlli medici (ad es. ecografia). Si deve considerare anche la possibilità di una grave esacerbazione della malattia nel caso in cui le pazienti interrompano il trattamento con Fingolimod Devatis per via di una gravidanza imprevista o programmata. Le pazienti interessate devono in tal caso rivolgersi al medico curante per possibili trattamenti alternativi (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Finora, i dati dei registri delle gravidanze di Canada, Paesi dell'UE e America del Sud mostrano che il rischio di difetti congeniti nella popolazione affetta da SM è simile al rischio della popolazione generale. Secondo i dati di un registro delle gravidanze negli Stati Uniti, il rischio di aborti spontanei e nati morti sembra essere simile nella popolazione affetta da SM e nella popolazione generale. In più di 600 gravidanze prospettiche con nati vivi, nati morti o aborti per malformazioni fetali in seguito all'esposizione materna a fingolimod in gravidanza, comunicate dopo l'introduzione sul mercato, il tasso di malformazioni congenite gravi è risultato di circa il 5%. La prevalenza di malformazioni congenite gravi nella popolazione generale oscilla intorno al 2–4%. Il modello delle malformazioni associate al trattamento con fingolimod è simile a quello riscontrato nella popolazione generale. Le malformazioni gravi più comuni sono:

- cardiopatie congenite come difetti del setto atriale e ventricolare, tetralogia di Fallot;
- anomalie renali;
- anomalie dell'apparato motorio.

Non sono disponibili dati su un aumento di specifici difetti congeniti con Fingolimod Devatis.

Travaglio e parto

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

Allattamento

Fingolimod è controindicato durante l'allattamento (cfr. «Controindicazioni»). Fingolimod viene escreto nel latte di animali trattati durante l'allattamento. Non sono disponibili dati sugli effetti di fingolimod su lattanti o sulla produzione di latte. Poiché molti principi attivi vengono escreti nel latte materno e a causa della possibilità di gravi reazioni avverse da medicamento nel lattante derivanti dall'esposizione a fingolimod, le donne trattate con Fingolimod Devatis non devono allattare.

Test di gravidanza

Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Devatis le donne in età fertile devono essere sottoposte a test per escludere una gravidanza.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano che fingolimod sia associato a un maggior rischio di riduzione della fertilità (cfr. «Dati preclinici»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Fingolimod Devatis non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine.

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La popolazione utilizzata per caratterizzare il profilo di sicurezza di fingolimod deriva da due studi clinici di fase III controllati verso placebo e da uno studio clinico di fase III controllato attivamente, condotti in pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente. Tale popolazione include un totale di 2 431 pazienti adulti trattati con fingolimod (dose da 0.5 mg o 1.25 mg). Lo studio clinico D2301 (FREEDOMS) della durata di 2 anni e controllato verso placebo è stato eseguito su 854 pazienti adulti affetti da sclerosi multipla, trattati con fingolimod (gruppo placebo: 418 pazienti adulti). Lo studio D2309 (FREEDOMS II) della durata di 2 anni e controllato verso placebo è stato eseguito su 728 pazienti adulti affetti da sclerosi multipla, trattati con fingolimod (gruppo placebo: 355 pazienti). Dai risultati raggruppati di questi due studi emerge che le reazioni indesiderate più gravi che si sono verificate con la dose terapeutica consigliata di fingolimod da 0.5 mg sono state infezioni, edema maculare e blocco atrioventricolare transitorio dopo l'inizio del trattamento. Le reazioni indesiderate più comuni (incidenza $\geq 10\%$) che si sono verificate con la dose di 0.5 mg sono state cefalea, enzimi epatici aumentati, diarrea, tosse, influenza, sinusite e dolori dorsali. L'evento indesiderato più comune che si è verificato con fingolimod 0.5 mg con un'incidenza superiore all'1% e che ha portato all'interruzione del trattamento è stato l'aumento delle ALT (2.2%).

Le reazioni indesiderate nello studio D2302 (TRANSFORMS), della durata di 1 anno e controllato attivamente, in cui 849 pazienti adulti con sclerosi multipla sono stati trattati con fingolimod o il medicamento di controllo interferone beta-1a, sono state in linea generale simili a quelle degli studi controllati verso placebo, tenendo in considerazione la diversa durata dello studio.

Frequenze degli effetti indesiderati dei dati raggruppati dei due studi controllati verso placebo FREEDOMS e FREEDOMS II

Gli effetti indesiderati sono elencati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. La frequenza è stata definita come segue: *molto comune* ($\geq 1/10$); *comune* (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); *non comune* (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *raro* (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); *molto raro* ($< 1/10\ 000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Infezioni ed infestazioni

Molto comune: infezioni virali influenzali (11%, placebo: 8%), sinusite (11%, placebo: 8%).

Comune: bronchite, herpes zoster, tinea versicolor.

Non comune: infezione polmonare.

Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)

Comune: basalioma (o carcinoma basocellulare cutaneo).

Non comune: melanoma maligno.

Raro: linfoma, carcinoma a cellule squamose.

Molto raro: sarcoma di Kaposi.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia, linfopenia.

Non comune: trombocitopenia.

Disturbi psichiatrici

Comune: depressioni.

Non comune: umore depresso.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalee (25%, placebo: 23%).

Comune: capogiri, emicrania.

Non comune: crisi convulsive.

Raro: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)*.

Patologie dell'occhio

Comune: offuscamento della vista.

Non comune: edema maculare.

Patologie cardiache

Comune: bradicardia, blocchi atrioventricolari.

Patologie vascolari

Comune: ipertensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse (12%, placebo: 11%).

Comune: dispnea.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea (13%, placebo: 10%).

Patologie epatobiliari

Molto comune: enzimi epatici aumentati (aumento di ALT, GGT, AST) (15%, placebo: 4%).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eczema, prurito.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: dolore dorsale (10%, placebo: 9%).

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia.

Esami diagnostici

Comune: livelli ematici dei trigliceridi aumentati.

* Non riportato negli studi FREEDOMS, FREEDOMS II e TRANSFORMS. La categoria di frequenza degli eventi si basa sull'incidenza di circa 10 000 pazienti trattati con fingolimod in tutti gli studi clinici.

Effetti indesiderati dopo l'introduzione sul mercato

Infezioni ed infestazioni

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP).

Infezioni da criptococco (inclusa la meningite da criptococco).

Infezioni da virus del gruppo dell'herpes, inclusa meningite/encefalite (specialmente il virus della Varicella Zoster [VZV] e il virus dell'Herpes Simplex [HSV]).

Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)

Carcinoma a cellule di Merkel.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità, inclusi eruzione cutanea, orticaria e angioedema subito dopo l'inizio del trattamento, anemia emolitica autoimmune.

Patologie del sistema nervoso

Grave esacerbazione della malattia dopo l'interruzione di Fingolimod Devatis (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Patologie gastrointestinali

Nausea.

Patologie epatobiliari

Danni epatici fino all'insufficienza epatica con necessità di trapianto.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Mialgia, artralgia.

Esami diagnostici

Calo ponderale.

Descrizione di alcuni effetti collaterali

Infezioni

Negli studi clinici sulla sclerosi multipla (SM), l'incidenza complessiva delle infezioni (65.1%) riportata con la dose di 0.5 mg è risultata essere simile a quella osservata con il placebo. Tuttavia, bronchiti, herpes zoster e infezioni polmonari sono risultate più comuni nei pazienti trattati con fingolimod.

Sono state riportate infezioni gravi con un'incidenza dell'1.6% nel gruppo trattato con fingolimod 0.5 mg e con un'incidenza dell'1.4% nel gruppo trattato con placebo.

Negli studi clinici di fase III, la somministrazione di un breve ciclo di corticosteroidi in concomitanza con fingolimod (fino a 5 giorni a seconda del protocollo dello studio) non ha comportato alcun aumento dell'incidenza globale delle infezioni rispetto al placebo (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali» e «Interazioni»).

Casi di infezione da papillomavirus umano (HPV), compresi papillomi, displasie, condilomi e tumori correlati a HPV, sono stati riferiti in corso di trattamento con fingolimod nella fase successiva all'introduzione sul mercato (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Dall'introduzione sul mercato sono stati riportati casi di infezioni da agenti patogeni opportunisti, alcuni dei quali con esito fatale. Oltre alle infezioni virali (ad es. LMP causata dal virus JC, meningite/encefalite causata da virus del gruppo dell'herpes (specialmente Herpes Simplex [HSV] e Varicella Zoster [VZV], sarcoma di Kaposi causato dall'herpes virus umano di tipo 8 [HHV8])), sono state riportate infezioni micotiche (ad es. meningite/encefalite causata da criptococchi) e batteriche (ad es. micobatteri atipici) (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Edema maculare

Negli studi clinici, l'edema maculare si è verificato nello 0.5% dei pazienti trattati con la dose raccomandata di fingolimod 0.5 mg e nell'1.1% dei pazienti trattati con la dose più alta (1.25 mg).

La maggior parte dei casi negli studi clinici sulla sclerosi multipla si è verificata entro i primi 3–4 mesi di terapia. Alcuni pazienti hanno riferito offuscamento della vista o diminuzione dell'acuità visiva; altri soggetti sono risultati asintomatici e la diagnosi è stata effettuata durante una visita oftalmologica di routine. Generalmente, l'edema maculare è migliorato o si è risolto spontaneamente dopo l'interruzione del medicamento. Il rischio di recidiva alla ripresa del trattamento non è stato esaminato. L'incidenza di edema maculare è maggiore nei pazienti affetti da SM con anamnesi di uveite (20% circa con anamnesi di uveite vs. lo 0.6% senza anamnesi di uveite).

Bradipatia

L'avvio di un trattamento con Fingolimod Devatis ha portato a un rallentamento transitorio della frequenza cardiaca e può inoltre essere associato a un rallentamento della conduzione

atrioventricolare (cfr. «Posologia/impiego», «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacodinamica»).

Negli studi clinici sulla sclerosi multipla, il rallentamento medio massimo della frequenza cardiaca ha raggiunto il picco entro 6 ore dalla somministrazione della prima dose; in tale contesto, la somministrazione di fingolimod 0.5 mg ha rallentato la frequenza cardiaca media di 8 battiti al minuto. Dopo la seconda dose, può verificarsi un ulteriore rallentamento di più lieve entità. Nei pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg sono state osservate raramente frequenze cardiache inferiori a 40 battiti/minuto. Entro il primo mese di assunzione continuativa, la frequenza cardiaca è tornata al valore basale.

Negli studi clinici, dopo l'inizio del trattamento, si è verificato blocco AV di primo grado (prolungamento dell'intervallo PR nell'elettrocardiogramma) nel 4.7% dei pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg, nel 2.8% dei pazienti trattati con interferone beta-1a intramuscolo e nell'1.6% dei pazienti del gruppo trattato con placebo. In meno dello 0.2% dei pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg si è verificato blocco AV di secondo grado. Successivamente all'introduzione sul mercato, durante il periodo di sei ore di monitoraggio dalla prima somministrazione di fingolimod, sono stati segnalati episodi isolati di blocco AV completo, transitorio e con remissione spontanea. Le anomalie nella conduzione, osservate sia negli studi clinici sia durante l'esperienza successiva all'introduzione sul mercato, sono state solitamente transitorie, asintomatiche e si sono risolte entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento. Sebbene per la maggior parte dei pazienti non sia stato necessario alcun intervento medico, a un paziente in trattamento con fingolimod 0.5 mg è stata somministrata isoprenalina in seguito a un episodio asintomatico di blocco atrioventricolare di secondo grado di tipo Mobitz I.

Successivamente all'introduzione sul mercato, entro le 24 ore successive alla somministrazione della prima dose, si sono verificati eventi isolati a insorgenza tardiva, incluse asistolia transitoria e morte inspiegabile. La valutazione conclusiva di questi casi è complicata a causa della presenza di medicinali concomitanti e/o patologie preesistenti. Non è chiara la correlazione di questi eventi con fingolimod.

Pressione del sangue

Negli studi clinici sulla sclerosi multipla, il trattamento con fingolimod 0.5 mg è stato associato a un lieve aumento della pressione arteriosa di circa 1 mmHg in media che è stato osservato circa 2 mesi dopo l'inizio del trattamento e che persisteva con il proseguimento del trattamento. È stata osservata ipertensione nel 6.5% dei pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg e nel 3.3% dei pazienti del gruppo trattato con placebo.

Funzionalità epatica

Nei pazienti affetti da sclerosi multipla trattati con fingolimod, è stato osservato un innalzamento degli enzimi epatici, soprattutto dell'alanina aminotransaminasi (ALT). Negli studi clinici sulla sclerosi

multipla, si è osservato un innalzamento asintomatico del livello sierico di ALT di almeno 3 volte o 5 volte il limite superiore dei valori normali (ULN), rispettivamente nell'8.0% e nel 1.8% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0.5 mg, nella maggior parte dei casi entro 6–9 mesi. I livelli di ALT sono ritornati nella norma circa 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod. In un piccolo numero di pazienti (10 pazienti trattati con fingolimod 1.25 mg e 2 pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg) in cui si sono verificati innalzamenti di ALT ≥ 5 volte l'ULN e che hanno continuato la terapia con fingolimod, sono stati necessari 5 mesi affinché i valori tornassero nella norma.

Dopo l'introduzione sul mercato, nei pazienti trattati con fingolimod sono stati osservati danni epatici clinicamente significativi (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»). In alcuni casi, già 10 giorni dopo la prima dose si sono manifestati segni di danno epatico, tra cui livelli sensibilmente più alti delle transaminasi sieriche e della bilirubina totale, che, tuttavia, sono stati riportati anche in seguito a un utilizzo prolungato. Inoltre, sono stati segnalati casi di insufficienza epatica acuta che hanno richiesto un trapianto di fegato.

Organi della respirazione

Durante la terapia con fingolimod è stata osservata una riduzione dose-dipendente dei valori di FEV₁ e DLCO (capacità di diffusione) (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacocinetica»).

Crisi convulsive

Sia negli studi clinici sia durante le osservazioni successive all'introduzione sul mercato è stata riportata l'insorgenza di crisi convulsive, compreso lo *status epilepticus*, durante il trattamento con fingolimod. Non è noto se questi eventi fossero correlati esclusivamente ai sintomi della sclerosi multipla, a fingolimod o a una combinazione di entrambi.

Eventi vascolari

Negli studi clinici di fase III nei pazienti trattati con una dose maggiore di fingolimod (1.25 o 5.0 mg), si sono verificati rari casi di arteriopatia obliterante periferica. Inoltre, sono stati osservati casi di ictus ischemico o emorragico durante gli studi clinici e durante l'osservazione successiva all'omologazione con fingolimod 0.5 mg; tuttavia, non è stato dimostrato alcun nesso causale.

Neoplasie cutanee

Nei dati raggruppati di entrambi gli studi clinici controllati verso placebo sono stati osservati episodi di carcinoma basocellulare cutaneo in 14/783 (1.8%) pazienti trattati con fingolimod 0.5 mg e in 5/773 (0.6%) pazienti trattati con placebo. Inoltre, si sono verificati altri casi di neoplasie cutanee maligne (ad es. melanoma, sarcoma di Kaposi) nei pazienti che hanno assunto fingolimod nel corso degli studi clinici e successivamente alla sua introduzione sul mercato. Nei pazienti con rischio di neoplasie cutanee maligne, sarebbe necessario effettuare esami diagnostici dermatologici regolari prima di iniziare la terapia con fingolimod e successivamente.

Linfoma

Negli studi clinici e successivamente all'introduzione sul mercato, sono stati osservati casi di linfoma (compreso un caso fatale di linfoma a cellule B con positività per il virus di Epstein-Barr, [EBV]). I casi descritti erano eterogenei, comprendevano soprattutto linfomi non-Hodgkin nonché linfomi a cellule B e a cellule T. L'incidenza attesa di linfomi a cellule B e T è risultata essere maggiore negli studi clinici rispetto a quanto atteso nella popolazione generale. Sono stati osservati casi di linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide).

Bambini e adolescenti (a partire dai 10 anni)

In uno studio pediatrico controllato, il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (dai 10 ai 18 anni), trattati con fingolimod 0.25 mg o 0.5 mg una volta al giorno, è stato sostanzialmente simile a quello osservato nei pazienti adulti.

Tuttavia, durante lo studio pediatrico, sono stati riportati casi di crisi convulsive nel 5.6% dei pazienti trattati con fingolimod e nello 0.9% dei pazienti trattati con interferone beta-1a.

È noto che gli stati di ansia e la depressione si verificano in modo più frequente nei pazienti affetti da sclerosi multipla. Analogamente, nei pazienti pediatrici che ricevono fingolimod sono stati osservati casi di depressione e stati di ansia.

Nei pazienti pediatrici trattati con fingolimod sono stati osservati casi isolati di lieve aumento dei valori di bilirubina.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto, attraverso il portale online EIVIS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch

Posologia eccessiva

È stata valutata l'assunzione di singole dosi fino a 80 volte la dose raccomandata (0.5 mg) in volontari sani. Con una dose di 40 mg, 5 su 6 volontari hanno riportato lieve oppressione o fastidio al torace, clinicamente riferibili a reattività delle piccole vie aeree.

Fingolimod può indurre bradicardia e rallentare la conduzione AV. Generalmente, la riduzione della frequenza cardiaca inizia entro un'ora dall'assunzione della prima dose e raggiunge solitamente il valore massimale entro 6 ore. Successivamente, in caso di trattamento continuo, la frequenza cardiaca di solito torna al valore basale entro un mese (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»). Ci sono state segnalazioni di rallentamento della conduzione atrioventricolare con isolate segnalazioni di blocco AV completo, transitorio e con remissione spontanea (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali» ed «Effetti indesiderati»).

Segni e sintomi

In caso di sovradosaggio con Fingolimod Devatis è importante fare attenzione anche ai sintomi di una bradicardia/bradiaritmia. Se il sovradosaggio coincide con l'inizio della terapia, è importante sottoporre il paziente a monitoraggio ECG continuo (in tempo reale) con misurazione ogni ora del polso e della pressione arteriosa, almeno durante le prime sei ore, adottando le stesse misure del monitoraggio della prima dose (cfr «Tabella 1: Monitoraggio dopo la prima somministrazione di Fingolimod Devatis», rubrica «Posologia/impiego» e «Avvertenze e misure precauzionali»).

Trattamento

Fingolimod non viene eliminato in modo rilevante né con la dialisi né con la plasmateresi.

Proprietà/effetti

Codice ATC

L04AE01

Gruppo farmacoterapeutico: modulatori dei recettori della sfingosina-1-fosfato (S1P)

Meccanismo d'azione

Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina 1-fosfato. Grazie all'azione della sfingosina-chinasi, fingolimod si trasforma nel metabolita attivo fingolimod fosfato. Nell'intervallo di concentrazione nanomolare basso, il fingolimod fosfato si lega ai recettori per la sfingosina 1-fosfato (S1P) 1, 3 e 4 localizzati sulla superficie dei linfociti, e ai recettori S1P 1, 3, e 5 collocati sulle cellule del sistema nervoso centrale (SNC), dopo aver attraversato facilmente la barriera ematoencefalica. Agendo come antagonista funzionale del recettore S1P espresso sui linfociti, fingolimod fosfato inibisce la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando redistribuzione anziché deplezione dei linfociti. Questa redistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni, comprese le cellule proinfiammatorie Th17, nel SNC, dove queste sono coinvolte nell'infiammazione dei nervi e nel danneggiamento del tessuto nervoso. Gli esami diagnostici sperimentali sugli animali e gli esperimenti *in vitro* indicano che gli effetti benefici di fingolimod nella sclerosi multipla possono anche essere dovuti all'interazione con i recettori S1P espressi sulle cellule del sistema nervoso centrale. Fingolimod penetra nell'SNC dell'essere umano e degli animali ed è stato dimostrato che riduce l'astrogliosi, la demielinizzazione e la perdita neuronale. Inoltre, fingolimod aumenta i livelli del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF, brain derived neurotropic factor) nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo e nello striato favorendo così la sopravvivenza neuronale e il miglioramento delle funzioni motorie.

Farmacodinamica

Sistema immunitario

Effetti sul numero di cellule immunitarie nel sangue. Entro 4–6 ore dalla somministrazione della prima dose di fingolimod 0.5 mg, il numero dei linfociti 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/ μ l 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/ μ l. Con la somministrazione giornaliera continuativa, il numero dei linfociti si mantiene basso. Poiché la maggior parte dei linfociti T e B migra regolarmente attraverso gli organi linfoidi, fingolimod agisce maggiormente 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 sottogruppo di linfociti 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 continuativa di fingolimod determina una lieve diminuzione del numero dei neutrofili pari all'80% circa del valore basale. Fingolimod non agisce sui monociti.

Frequenza cardiaca e ritmo cardiaco

All'inizio del trattamento fingolimod causa una riduzione transitoria della frequenza cardiaca e un rallentamento della conduzione atrioventricolare (cfr. «Effetti indesiderati»). La massima riduzione della frequenza cardiaca si osserva entro 4–5 ore dalla somministrazione della dose, con il raggiungimento nel primo giorno del 70% dell'effetto cronotropo negativo. Con trattamento continuativo, la frequenza cardiaca generalmente ritorna al valore basale entro un mese.

Il trattamento con fingolimod non ha alcun effetto sulla risposta autonoma del muscolo cardiaco, né sulla variazione diurna della frequenza cardiaca e sulla risposta all'attività fisica.

Quando si inizia il trattamento con fingolimod si assiste a un aumento delle extrasistoli di origine atriale, ma non si osserva un aumento del tasso di fibrillazione atriale/flutter o di aritmie ventricolari o di ectopia. Il trattamento con fingolimod non determina diminuzione della gittata cardiaca.

Il rallentamento della frequenza cardiaca causato da fingolimod può essere contrastato mediante la somministrazione di atropina, isoprenalina o salmeterolo.

Potenziale di prolungamento dell'intervallo QT

In uno studio approfondito sull'intervallo QT condotto con dosi di fingolimod da 1.25 mg o 2.5 mg allo stato di equilibrio dinamico, quando l'effetto cronotropo negativo di fingolimod era ancora presente, il trattamento con fingolimod ha determinato un prolungamento dell'intervallo QTc con un limite superiore pari al 90% dell'intervallo di confidenza (IC) \leq 13.0 ms. Non è stata osservata una correlazione dose-effetto o esposizione-effetto tra fingolimod e il prolungamento dell'intervallo QTc. Non è altresì stato osservato un segnale coerente che suggerisca che il trattamento con fingolimod possa aumentare l'incidenza di valori anomali dell'intervallo QTc, né come valore assoluto né come variazione rispetto al valore basale, nell'ambito del trattamento con fingolimod. Tuttavia, nello Studio

1, si sono verificati prolungamenti del QTcF di 30–60 ms nel 6.6% (placebo 2.4%) alla prima somministrazione di fingolimod 0.5 mg e nel 13.9% (placebo 6.7%) dei pazienti nel decorso successivo. La rilevanza clinica non è nota.

Sistema polmonare

Il trattamento con fingolimod, a dosi singole o ripetute da 0.5 mg o 1.25 mg per 2 settimane non è associato all'aumento rilevabile della resistenza respiratoria secondo le misurazioni dei valori FEV₁ o FEF_{25–75}. Al contrario, con dosi singole di fingolimod ≥5 mg (10 volte la dose raccomandata), si verifica un aumento dose-dipendente della resistenza respiratoria. Il trattamento con fingolimod a dosi ripetute da 0.5 mg, 1.25 mg o 5 mg non determina compromissione dell'ossigenazione o desaturazione di ossigeno sotto sforzo fisico o un aumento della sensibilità respiratoria alla metacolina. I pazienti in trattamento con fingolimod rispondono con una sensibilità normale ai beta-agonisti per inalazione.

Efficacia clinica

L'efficacia di fingolimod è stata dimostrata in due studi che hanno valutato la somministrazione di fingolimod 0.5 mg e 1.25 mg una volta al giorno in pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente. In entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti adulti che avevano avuto almeno 2 recidive cliniche nei 2 anni precedenti alla randomizzazione o almeno 1 recidiva clinica nell'anno precedente alla randomizzazione e con un punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale) compreso tra 0 e 5.5. Un terzo studio condotto con la stessa tipologia di pazienti è stato completato dopo la registrazione di fingolimod.

L'efficacia e la sicurezza della somministrazione di fingolimod a una dose di 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 valutate nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e meno di 18 anni affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente.

Studio D2301 (FREEDOMS)

Lo Studio D2301 (FREEDOMS) era uno studio di fase III, della durata di 2 anni, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, condotto su pazienti affetti da sclerosi multipla a decorso recidivante-remittente che non avevano ricevuto interferone beta o glatiramer acetato per un periodo di almeno 3 mesi prima dell'inizio dello studio e che non avevano ricevuto natalizumab per un periodo di almeno 6 mesi prima dell'inizio dello studio.

Il valore mediano dell'età era di 37 anni, il valore mediano della durata della malattia era di 6.7 anni e il punteggio mediano EDSS al basale era di 2.0. Dopo la randomizzazione e fino a 24 mesi, i pazienti hanno ricevuto fingolimod 0.5 mg (n = 425) o fingolimod 1.25 mg (n = 429) o un placebo (n = 418). La durata media del trattamento con la dose da 0.5 mg era di 717 giorni, con la dose da 1.25 mg di 715 giorni e con il placebo di 718.5 giorni.

L'endpoint primario era il tasso annualizzato di ricaduta.

Il tasso annualizzato di ricaduta (ARR = annualized relapse rate) è stato significativamente inferiore dal punto di vista statistico nei pazienti trattati con fingolimod rispetto al gruppo trattato con placebo. Il principale endpoint secondario era il periodo fino a una progressione della disabilità confermata a 3 mesi, misurata sulla base di un aumento del punteggio EDSS rispetto al basale di almeno 1 punto (nei pazienti con un basale EDSS di 5.5 sulla base di un incremento di almeno 0.5 punti), che è durato 3 mesi. Il tempo di insorgenza di una progressione della disabilità confermata a 3 mesi durante il trattamento con fingolimod è stato significativamente tardivo dal punto di vista statistico rispetto al placebo. Non sono state riscontrate differenze significative dal punto di vista statistico in nessun endpoint tra la dose da 0.5 mg e la dose da 1.25 mg.

I risultati di questo studio sono mostrati nella Tabella 2 e nella Figura 1.

Tabella 2 Risultati clinici e risultato RM nello studio FREEDOMS

| | Fingolimod 0.5 mg | Placebo |
|--|---------------------------------|--------------------|
| Endpoint clinici | N=425 | N=418 |
| Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario) | 0.18 (p <0.001*) | 0.40 |
| Riduzione relativa (%) | 54 | |
| Quota di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi (%) | 70.4 (p <0.001*) | 45.6 |
| <i>Rischio di progressione della disabilità</i> | | |
| Hazard Ratio (IC 95%) (confermato, 3 mesi) | 0.70 (0.52, 0.96) (p=0.024*) | |
| Hazard Ratio (IC 95%) (confermato, 6 mesi) | 0.63 (0.44, 0.90) (p=0.012*) | |
| <i>Endpoint RM</i> | | |
| Numero di lesioni in T2, nuove o ingranditesi | n=370 | n=339 |
| Valore mediano (media) del numero in 24 mesi | 0.0 (2.5) (p <0.001*) | 5.0 (9.8) |
| Numero di lesioni captanti gadolinio | n=369 (mese 24) | n=332 (mese 24) |
| <i>Valore mediano (media) del numero al</i> | | |

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

| | | |
|--|--|-------------|
| mese 6 | 0.0 (0.2) | 0.0 (1.3) |
| mese 12 | 0.0 (0.2) | 0.0 (1.1) |
| mese 24 | 0.0 (0.2) (p <0.001* in qualsiasi momento) | 0.0 (1.1) |
| Variazione percentuale del volume totale delle lesioni in T2 | n=368 | n=339 |
| Valore mediano (media) della variazione in 24 mesi in % | -1.7 (10.6) (p <0.001*) | 8.6 (33.8) |
| Variazione del volume delle lesioni ipointense in T1 | n=346 | n=305 |
| Valore mediano (media) della variazione in 24 mesi in % | 0.0 (8.8) (p=0.012*) | 1.6 (50.7) |
| Variazione percentuale del volume cerebrale | n=357 | n=331 |
| Valore mediano (media) della variazione in 24 mesi in % | -0.7 (-0.8) (p <0.001*) | -1.0 (-1.3) |

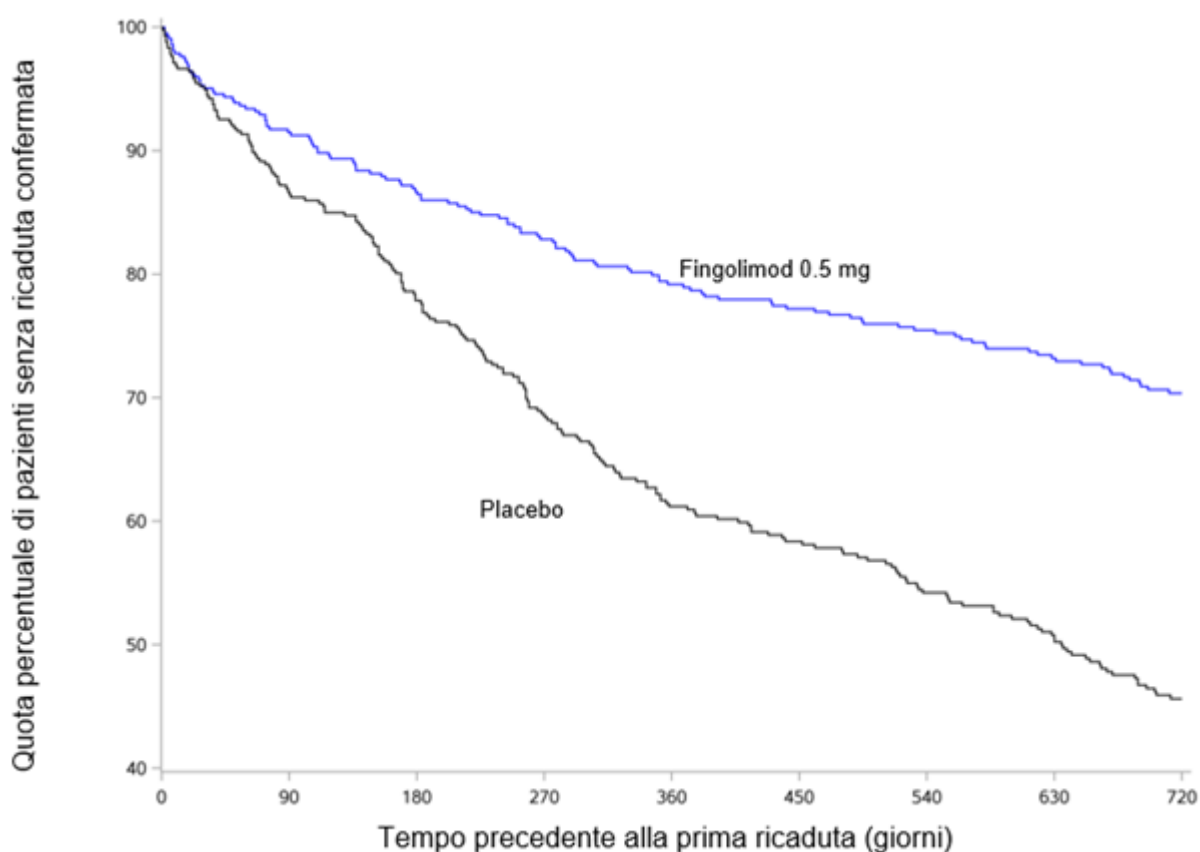
Tutte le analisi degli endpoint clinici sono state effettuate nella popolazione Intent-to-Treat (ITT).

Per le analisi relative a RM è stato utilizzato il set di dati valutabili.

* Dimostra la significatività statistica in confronto al placebo con livello di significatività bilaterale di 0.05.

Determinazione dei valori p: analisi del totale di ARR tramite regressione binomiale negativa, adattata in base a trattamento, Paese (raggruppati), numero di ricadute nei 2 anni precedenti e punteggio EDSS al basale.

Figura 1 Grafico di Kaplan-Meier del periodo precedente alla prima ricaduta confermata entro il mese 24 - Studio FREEDOMS (popolazione ITT)



I pazienti che hanno concluso lo studio FREEDOMS (D2301) si sono resi disponibili a partecipare allo studio di estensione in cieco per la dose D2301E1. In questo studio di estensione sono stati ammessi 920 pazienti dallo studio principale, i quali sono stati tutti trattati con fingolimod (n = 331 hanno proseguito il trattamento con la dose da 0.5 mg, 289 hanno proseguito il trattamento con la dose da 1.25 mg, 155 sono passati dal placebo alla dose da 0.5 mg e 145 sono passati dal placebo alla dose da 1.25 mg). Dopo 12 mesi (mese 36), erano ancora arruolati 856 pazienti (93%).

Di complessivamente 811 pazienti (88.2%) si avevano a disposizione i dati di analisi di almeno 18 mesi nella fase di estensione.

Al mese 24 dello studio di estensione, nei pazienti appartenenti al gruppo controllato verso placebo dello studio principale e che sono successivamente passati a fingolimod 0.5 mg, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR = annualized relapse rate) si è ridotto del 55% (rapporto ARR 0.45, IC 95% da 0.32 a 0.62, $p < 0.001$). Nei pazienti che erano già stati trattati con fingolimod 0.5 mg nello studio principale, l'ARR si è mantenuto a un valore basso nella fase di estensione (ARR = 0.10).

Tra i mesi 24 e 36, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) è stato di 0.17 per i pazienti in trattamento con fingolimod 0.5 mg nello studio principale, i quali hanno continuato a ricevere la dose da 0.5 mg (0.21 nello studio principale). Nei pazienti che sono passati dal placebo a fingolimod 0.5 mg, l'ARR è stato di 0.22 (0.42 nello studio principale).

Studio D2309 (FREEDOMS II)

Nello studio di fase III, randomizzato e controllato in doppio cieco verso placebo, replicato per due anni su 1 083 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente si sono potuti ottenere risultati paragonabili a quelli dello studio D2301. Tale studio si è concluso in seguito all'omologazione di fingolimod.

L'età mediana era di 40.5 anni, la durata mediana della malattia era di 8.9 anni e il punteggio mediano EDSS era di 2.5 al basale. I risultati di questo studio sono mostrati nella Tabella 3 e nella Figura 2.

Tabella 3 Risultati clinici e risultati RM dello studio FREEDOMS II

| | Fingolimod 0.5 mg | Placebo |
|---|--------------------------------|-----------------|
| Endpoint clinici | N=358 | N=355 |
| Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario) | 0.21 (p <0.001*) | 0.40 |
| Riduzione relativa (in %) | 48 | |
| Quota di pazienti liberi da ricadute dopo 24 mesi (in %) | 71.5 (p <0.001*) | 52.7 |
| <i>Rischio di progressione della disabilità[†]</i> | | |
| Hazard Ratio (IC 95%) (confermato in 3 mesi) | 0.83 (0.61, 1.12) (p=0.227) | |
| Hazard Ratio (IC 95%) (confermato in 6 mesi) | 0.72 (0.48, 1.07) (p=0.113) | |
| <i>Endpoint RM</i> | | |
| Variazione del volume cerebrale (in %) | n=266 | n=249 |
| Variazione % mediana (media) in 24 mesi | -0.7 (-0.9) (p <0.001*) | -1.0 (-1.3) |
| Numero di lesioni in T2, nuove o ingranditesi | n=264 | n=251 |
| Numero mediano (medio) in 24 mesi | 0.0 (2.3) (p <0.001*) | 4.0 (8.9) |
| Numero di lesioni captanti gadolinio | n=269 (mese 24) | n=256 (mese 24) |
| <i>Numero mediano (medio) al</i> | | |
| mese 6 | 0.0 (0.2) | 0.0 (1.1) |

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

| | | |
|---|--|-------------|
| mese 12 | 0.0 (0.2) | 0.0 (1.3) |
| mese 24 | 0.0 (0.4) (p <0.001* in qualsiasi momento) | 0.0 (1.2) |
| Variazione del volume totale nelle lesioni in T2 (in %) | n=262 | n=247 |
| Variazione % mediana (media) in 24 mesi | -7.1 (13.7) (p <0.001*) | 0.8 (25.1) |
| Variazione del volume delle lesioni ipointense in T1 | n=225 | n=209 |
| Variazione % mediana (media) in 24 mesi | -9.9 (12.6) (p=0.372) | -8.5 (26.4) |

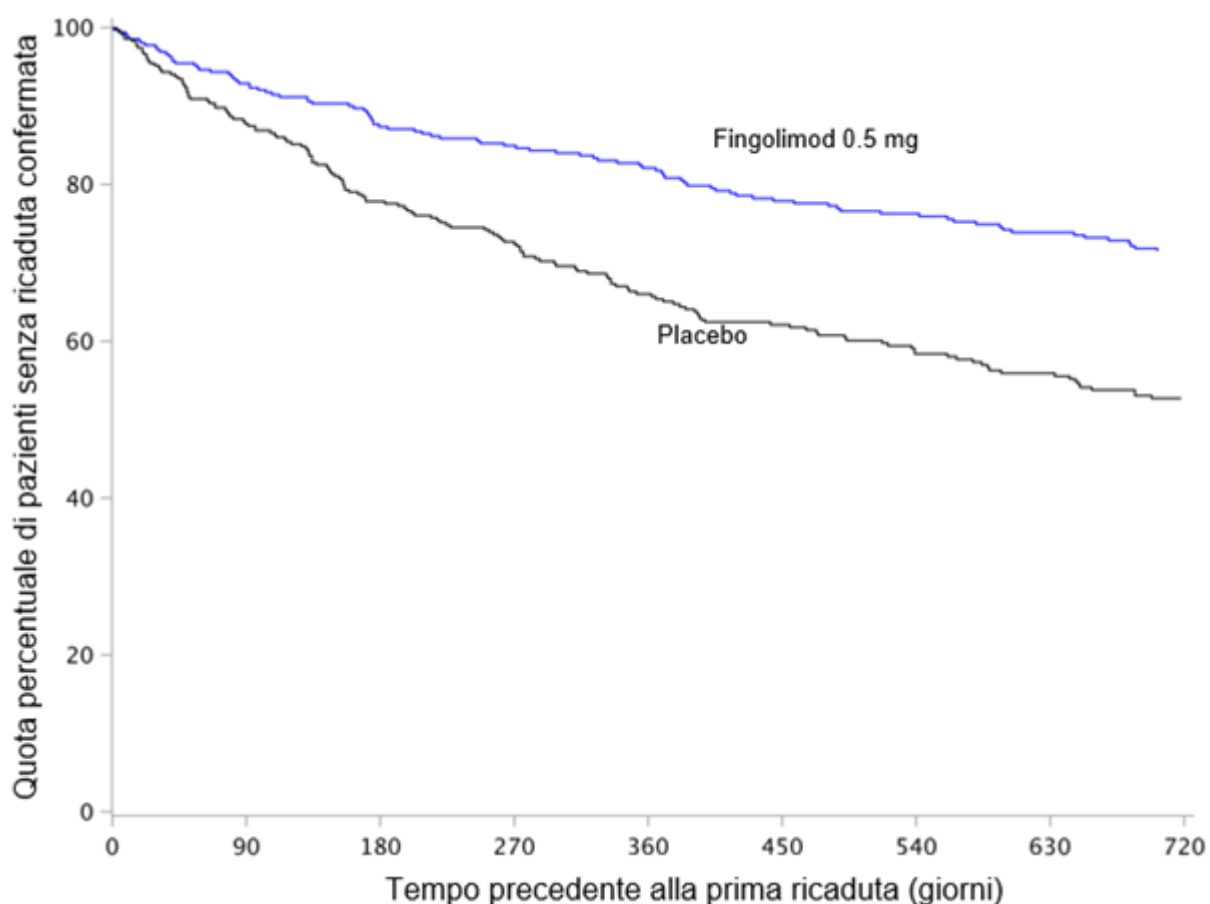
Tutte le analisi degli endpoint clinici sono state eseguite nella popolazione intent-to-treat (ITT). Per le analisi relative a RM è stato utilizzato il set di dati valutabile.

* Significatività statistica vs. placebo sul livello bilaterale pari a 0.05.

Determinazione di valori p: analisi del totale di ARR tramite regressione binomiale negativa, adattata in base a trattamento, Paese (raggruppato), numero di ricadute nei 2 anni precedenti e punteggio EDSS al basale.

† Ulteriori analisi hanno dimostrato che i risultati ottenuti sulla popolazione totale non erano significativi dal punto di vista statistico a causa di progressioni falso-positive nel sottogruppo di pazienti con punteggio EDSS al basale = 0 (n = 62, 8.7% della popolazione dello studio). Nei pazienti con EDSS >0 (n = 651; 91.3% della popolazione dello studio) è stata riscontrata una riduzione clinicamente significativa e rilevante con fingolimod 0.5 mg rispetto al placebo (HR = 0.70; IC (0.50, 0.98); p = 0.040), conforme con lo studio FREEDOMS.

Figura 2 Curve di Kaplan-Meier del periodo precedente alla prima ricaduta confermata entro il mese 24 – Studio FREEDOMS II (popolazione ITT)



Non sono state riscontrate differenze significative dal punto di vista statistico in nessun endpoint tra la dose da 0.5 mg e la dose da 1.25 mg.

Studio D2302 (TRANSFORMS)

Lo studio D2302 (TRANSFORMS) era uno studio di fase III della durata di 1 anno, randomizzato, controllato in doppio cieco verso comparatore attivo (interferone beta-1a, 30 microgrammi, intramuscolo, una volta a settimana) e a disegno «double-dummy» su pazienti affetti da SM a decorso recidivante-remittente che non avevano ricevuto natalizumab per 6 mesi prima dell'inizio dello studio. Sono state consentite terapie precedenti a base di interferone beta o glatiramer acetato prima del momento di randomizzazione.

Il valore mediano dell'età era di 36 anni, il valore mediano della durata della malattia era di 5.9 anni e il punteggio mediano EDSS al basale era di 2.0. Dopo la randomizzazione e fino a 12 mesi, i pazienti hanno ricevuto fingolimod 0.5 mg (n = 431) o fingolimod 1.25 mg (n = 426) o 30 microgrammi di interferone beta-1a per via intramuscolare, una volta a settimana (n = 435). Il valore mediano della durata del trattamento con il medicamento sperimentale è stato di 365 giorni (fingolimod 0.5 mg), 354 giorni (fingolimod 1.25 mg) e 361 giorni (interferone beta-1a).

I risultati di questo studio sono mostrati nella Tabella 4 e nella Figura 3.

Tabella 4 Risultati clinici e risultati RM dello studio TRANSFORMS

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

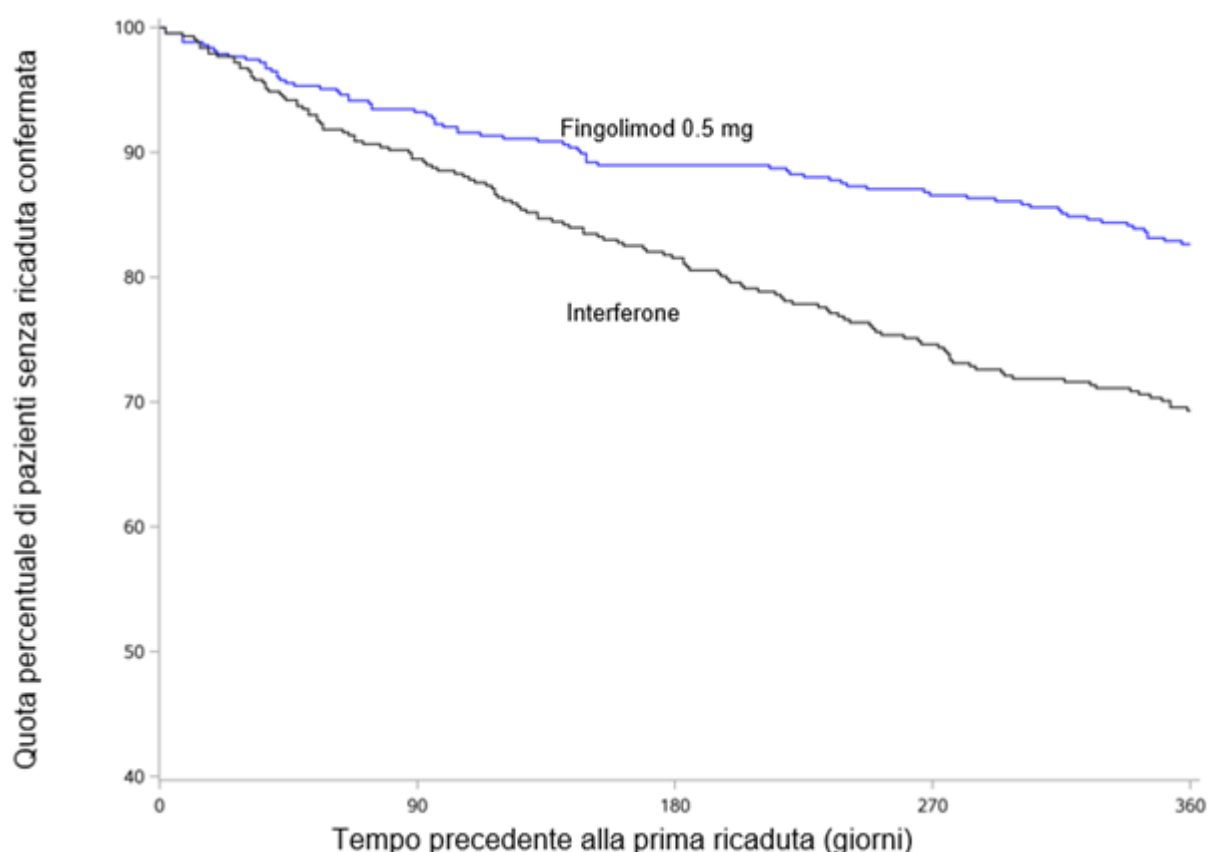
| | Fingolimod 0.5 mg | Interferone beta-1a, 30 µg |
|--|--------------------------------|-------------------------------|
| Endpoint clinici | N=429 | N=431 |
| Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario) | 0.16 (p <0.001*) | 0.33 |
| Riduzione relativa (%) | 52 | |
| Quota di pazienti liberi da ricadute a 12 mesi (%) | 82.5 (p <0.001*) | 70.1 |
| <i>Rischio di progressione della disabilità</i> | | |
| Hazard Ratio (IC 95%) (confermato, 3 mesi) | 0.71 (0.42, 1.21) (p=0.209) | |
| <i>Endpoint RM</i> | | |
| Numero di lesioni in T2, nuove o ingranditesi | n=380 | n=365 |
| Valore mediano (media) del numero in 12 mesi | 0.0 (1.7) (p=0.004*) | 1.0 (2.6) |
| Numero di lesioni captanti gadolinio | n=374 | n=354 |
| Valore mediano (media) del numero dopo 12 mesi | 0.0 (0.2) (p <0.001*) | 0.0 (0.5) |
| Variazione percentuale del volume cerebrale | n=368 | n=359 |
| Valore mediano (media) della variazione in 12 mesi in % | -0.2 (-0.3) (p <0.001*) | -0.4 (-0.5) |

Tutte le analisi degli endpoint clinici sono state eseguite nella popolazione intent-to-treat (ITT). Per le analisi relative a RM è stato utilizzato il set di dati valutabile.

* Mostra la significatività statistica rispetto a interferone beta-1a, i.m., con un livello di significatività bilaterale pari a 0.05.

Determinazione di valori p: analisi del totale di ARR tramite regressione binomiale negativa, adattata in base a trattamento, Paese (raggruppato), numero di ricadute nei 2 anni precedenti e punteggio EDSS al basale.

Figura 3 Grafico di Kaplan-Meier del periodo precedente alla prima ricaduta confermata entro il mese 12 - Studio TRANSFORMS (popolazione ITT)



Non sono state riscontrate differenze significative dal punto di vista statistico in nessun endpoint tra la dose da 0.5 mg e la dose da 1.25 mg.

I pazienti che hanno concluso lo studio TRANSFORMS (D2302) si sono resi disponibili a partecipare allo studio di estensione in cieco per la dose (D2302E1). Complessivamente, sono stati ammessi 1 030 pazienti dallo studio principale che erano stati trattati con fingolimod (n = 357 hanno proseguito il trattamento con la dose da 0.5 mg, 330 hanno proseguito il trattamento con la dose da 1.25 mg, 167 sono passati da interferone beta-1a alla dose da 0.5 mg e 176 sono passati da interferone beta-1a alla dose da 1.25 mg). Per 882 di questi 1 030 pazienti (85.9%) si sono avuti a disposizione i dati di analisi di almeno 12 mesi nella fase di estensione.

Al mese 12 dello studio di estensione, nei pazienti trattati con interferone beta-1a i.m. nello studio principale e che sono passati a fingolimod 0.5 mg, l'ARR relativo si è ridotto del 30% (rapporto ARR = 0.70, p = 0.06). Nei pazienti che erano già stati trattati con fingolimod 0.5 mg nello studio principale, l'ARR si è mantenuto a un valore basso per tutta la fase principale e nella fase di estensione (ARR = 0.18 fino al mese 24).

Tra i mesi 12 e 24, l'ARR è stato di 0.20 (0.19 nello studio principale) per i pazienti in trattamento con fingolimod 0.5 mg nello studio principale, i quali hanno continuato a ricevere la dose da 0.5 mg. Nei pazienti che sono passati da interferone beta-1a a fingolimod 0.5 mg, l'ARR è stato di 0.33 (0.48 nello studio principale).

Complessivamente, i risultati degli studi D2301 (FREEDOMS) e D2302 (TRANSFORMS), nei sottogruppi definiti per genere, età, precedente terapia per la SM, attività della malattia o grado di

invalidità al basale, hanno mostrato una riduzione coerente del tasso annualizzato di ricaduta rispetto al medicamento di confronto.

Studio D2311 (PARADIGMS) nei bambini e negli adolescenti a partire dai 10 anni

Lo studio D2311 (PARADIGMS) era uno studio a gruppi paralleli, multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco verso comparatore attivo, caratterizzato da una durata flessibile fino a 24 mesi, per valutare l'efficacia e la sicurezza di fingolimod ($n = 107$) rispetto a interferone beta-1a ($n = 107$) nei bambini e negli adolescenti affetti da SM recidivante-remittente con età compresa tra 10 e 18 anni. Sono stati consentiti pretrattamenti a base di interferone beta, dimetilfumarato o glatiramer acetato fino al momento della randomizzazione. Sono stati arruolati pazienti con almeno una ricaduta clinica nell'anno precedente o almeno 2 ricadute cliniche nei 2 anni precedenti alla randomizzazione, oppure con prova di ≥ 1 lesione captante gadolinio nella RM nei 6 mesi prima della randomizzazione e con un punteggio EDSS compreso tra 0 e 5.5. Sono stati effettuati esami diagnostici neurologici durante la fase di screening e, in seguito, ogni 3 mesi e in caso di sospetto di ricaduta. Le valutazioni mediante RM sono state effettuate nella fase di screening e, in seguito, ogni 6 mesi per tutta la durata dello studio. L'endpoint primario era il tasso annualizzato di ricaduta. L'età mediana era di 16 anni, la durata mediana della malattia dalla comparsa del primo sintomo era di 1.5 anni e il punteggio mediano EDSS era di 1.5 al basale. I pazienti sono stati randomizzati e hanno ricevuto fingolimod oppure interferone beta-1a, con somministrazione una volta a settimana per via intramuscolare, per un periodo massimo di 24 mesi. Poiché nella fascia di età ≥ 10 e ≤ 12 anni ($n = 13$ in trattamento con fingolimod) così come nella categoria di peso ≤ 40 kg ($n = 9$ in trattamento con fingolimod) sono stati arruolati pochi pazienti, i dati a disposizione per questi gruppi di pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza sono limitati. La durata di trattamento mediana con il medicamento in studio era di 634 giorni con fingolimod e 547 giorni con interferone beta-1a. L'endpoint primario, il tasso annualizzato di ricaduta (Annualized Relapse Rate, ARR), è stato significativamente inferiore dal punto di vista statistico nei pazienti trattati con fingolimod rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a (riduzione relativa dell'ARR dell'81.9%). Inoltre, il principale endpoint secondario, ovvero il tasso annualizzato di ricaduta delle lesioni in T2 nuove o ingranditesi fino al mese 24, è stato significativamente inferiore dal punto di vista statistico nei pazienti trattati con fingolimod rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a, così come il numero di lesioni in T1 captanti gadolinio esistenti per scansione fino al mese 24. Fingolimod ha poi comportato una riduzione significativa dal punto di vista statistico del tasso annualizzato di atrofia cerebrale rispetto al basale fino al mese 24. Un'ulteriore analisi post-hoc ha mostrato che, rispetto all'interferone beta-1a, fingolimod ha comportato un prolungamento rilevante dal punto di vista statistico del tempo di insorgenza di una progressione della disabilità confermata a 3 mesi.

I risultati di questo studio sono mostrati nella Tabella 5, Figura 4 e Figura 5.

Tabella 5 Risultati clinici e RM dello studio PARADIGMS

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

| | Fingolimod 0.25 mg oppure 0.5 mg | Interferone beta-1a, 30 µg |
|--|--|----------------------------------|
| Endpoint clinici | N=107 | N=107 [#] |
| Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario) | 0.122 (p <0.001*) | 0.675 |
| Riduzione relativa (in percentuale) | 81.9 | |
| Quota di pazienti liberi da ricadute fino al mese 24 (in %) | 85.7 (p <0.001*) | 38.8 |
| <i>Rischio di progressione della disabilità</i> | | |
| Hazard Ratio (IC 95%) (confermato, 3 mesi) | 0.23 (0.08, 0.66) (p=0.007*) | |
| Hazard Ratio (IC 95%) (confermato, 6 mesi) | 0.20 (0.04; 0.93) (p=0.040**) | |
| <i>Endpoint RM</i> | | |
| Tasso annualizzato di ricaduta delle lesioni in T2, nuove o ingranditesi | n=106 | n=102 |
| Media aggiustata | 4.393 (p <0.001*) | 9.269 |
| Riduzione relativa (percentuale) | 52.6 | |
| Numero di lesioni captanti gadolinio in T1 per scansione fino al mese 24 | n=106 | n=101 |
| Media aggiustata | 0.436 (p <0.001*) | 1.282 |
| Riduzione relativa (percentuale) | 66.0 | |
| Tasso annualizzato di atrofia cerebrale rispetto al basale fino al mese 24 | n=96 | n=89 |
| Media dei minimi quadrati | -0.48 (p=0.014*) | -0.80 |

Tutte le analisi degli endpoint clinici sono state eseguite sul set completo di analisi. Per le analisi relative a RM è stato utilizzato il set di dati valutabile.

Un paziente è stato randomizzato al trattamento con interferone beta-1a per via intramuscolare, con una dose di 30 µg una volta a settimana, ma non è stato in grado di ingerire la dose aggiuntiva di placebo necessaria nell'ambito del procedimento «double-dummy» ed è stato quindi escluso dallo studio. Tale paziente è stato escluso dall'intero set di analisi e di sicurezza.

* Mostra la significatività statistica rispetto a interferone beta-1a, i.m., con un livello di significatività bilaterale pari a 0.05.

** Analisi post-hoc, Modello di rischio proporzionale di Cox. $p = 0.180$ nel test dei ranghi logaritmici. Determinazione dei valori p: ARR aggregato: tramite regressione binomiale negativa, adattata in base a trattamento, Paese, stato della pubertà (il fattore di stratificazione nel sistema di risposta vocale interattiva [IVRS]) e numero di ricadute nei 2 anni precedenti (offset: tempo nello studio); percentuale dei pazienti liberi da ricadute: in base a una stima Kaplan-Meier; rischio di progressione dell'invalidità: in base al modello di rischio proporzionale di Cox, adattato in base a trattamento, Paese, stato della pubertà (il fattore di stratificazione nel sistema IVRS) e numero di ricadute nei 2 anni precedenti; numero annualizzato delle lesioni in T2 nuove/ingranditesi: attraverso regressione binomiale negativa, adattato in base a trattamento, regione, stato della pubertà (il fattore di stratificazione nel sistema IVRS) e numero delle lesioni in T2 al basale (offset: tempo nello studio); numero delle lesioni captanti gadolinio per scansione: tramite regressione binomiale negativa con numero cumulativo di lesioni captanti gadolinio in T1 su tutte le scansioni RM post-basali, programmate durante lo studio come variabili di risposta, adattate in base a trattamento, Paese, stato della pubertà (il fattore di stratificazione nel sistema IVRS) e numero delle lesioni captanti gadolinio in T1 al basale (offset: numero delle scansioni RM); tasso annualizzato di atrofia cerebrale: in base a un modello ANCOVA, adattato in base a trattamento, regione, stato della pubertà (il fattore di stratificazione nel sistema IVRS) e volume cerebrale complessivo al basale.

Figura 4 Grafico di Kaplan-Meier per il periodo precedente alla prima ricaduta confermata entro il mese 24 - Studio PARADIGMS (set completo di analisi)

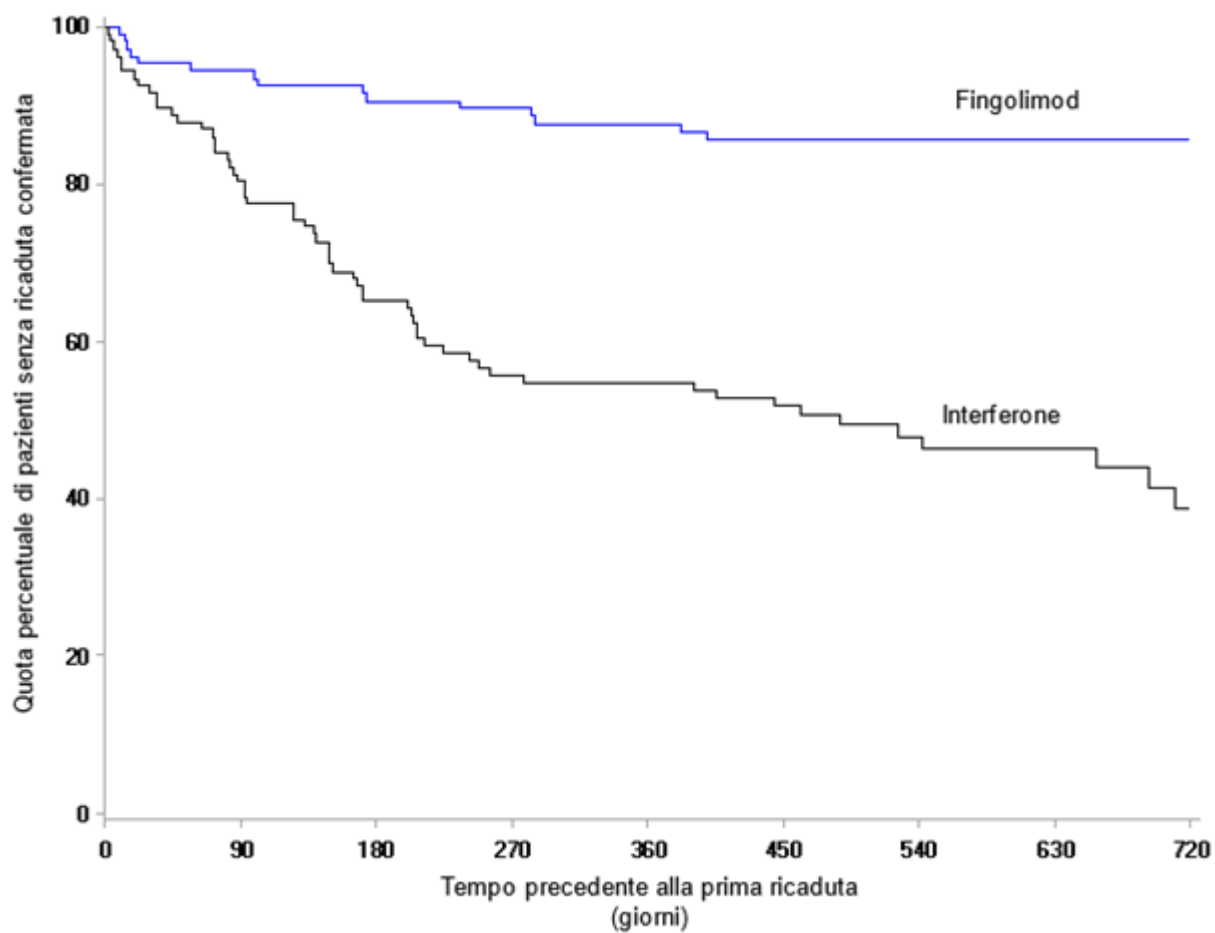
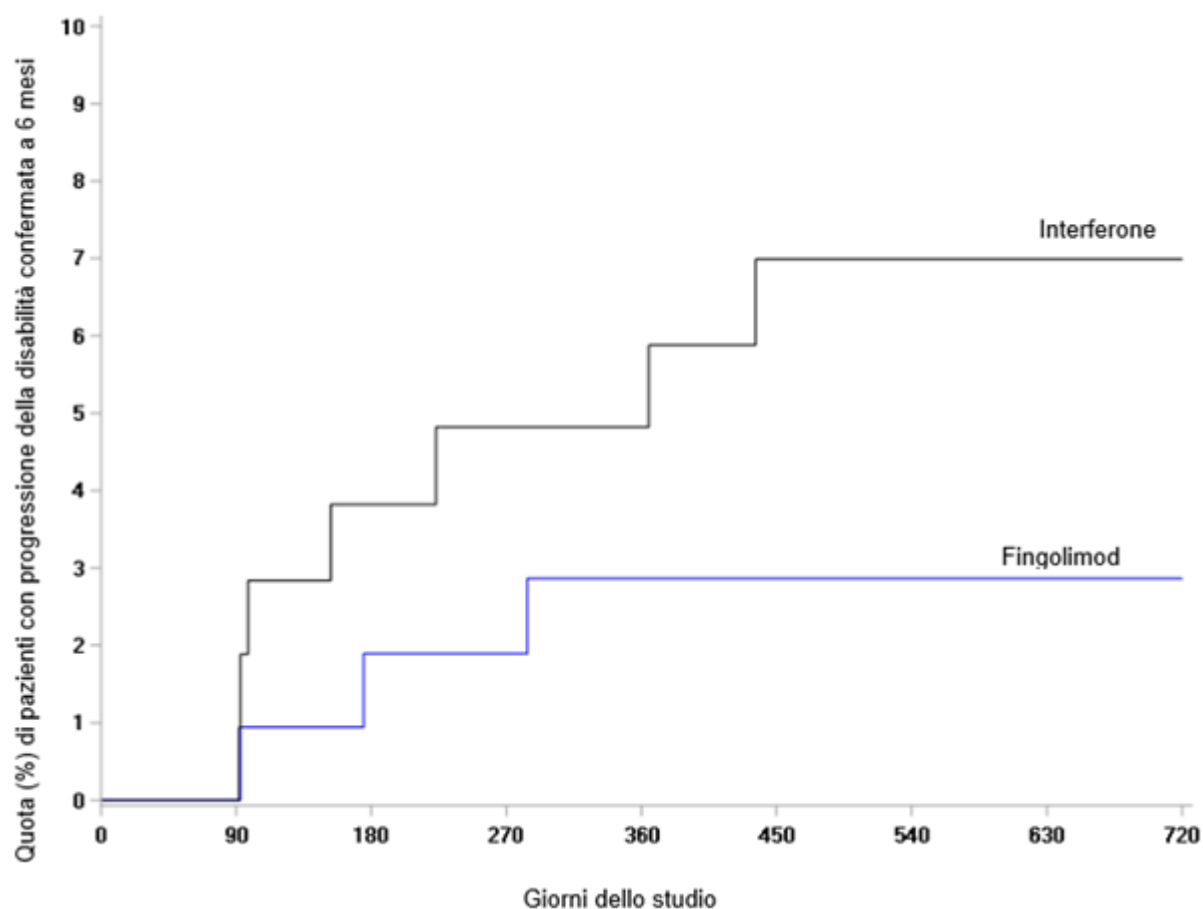


Figura 5 Grafico di Kaplan-Meier del periodo precedente alla progressione della disabilità confermata a 6 mesi - Studio PARADIGMS (set completo di analisi)



Farmacocinetica

Assorbimento

Fingolimod viene assorbito lentamente (t_{max} di 12–16 ore) e in larga misura ($\geq 85\%$, in base alle quantità di radioattività escreta nell'urina e alle quantità di metaboliti escrete nelle feci, con estrapolazione all'infinito). La biodisponibilità orale assoluta apparente è elevata (93%).

L'assunzione di cibi non modifica né la C_{max} né il valore di esposizione (AUC) di Fingolimod; pertanto, Fingolimod Devatis può essere assunto indifferentemente a stomaco pieno o vuoto (cfr.

«Posologia/impiego»).

Le concentrazioni ematiche allo stato di equilibrio dinamico sono raggiunte nell'arco di 1–2 mesi dopo la somministrazione di dosi singole giornaliere e sono circa 10 volte superiori a quelle riscontrate con la dose iniziale.

Distribuzione

Fingolimod si distribuisce in larga misura negli eritrociti e presenta una frazione dell'86% nelle cellule ematiche. Fingolimod fosfato viene distribuito nelle cellule ematiche solo al $< 17\%$. Il legame con le proteine plasmatiche di fingolimod e fingolimod fosfato è elevato ($> 99.7\%$). Il legame con le proteine di fingolimod e fingolimod fosfato non viene modificato in caso di insufficienza renale o epatica.

Fingolimod si distribuisce in ampia misura nei tessuti con un volume di distribuzione di circa $1\,200 \pm 260$ litri. Uno studio condotto con quattro volontari sani che avevano ricevuto una dose singola

endovena di fingolimod marcato con iodio radioattivo ha dimostrato che fingolimod penetra nel cervello. In uno studio condotto su 13 pazienti maschi affetti da sclerosi multipla che avevano assunto fingolimod 0.5 mg/die allo stato di equilibrio dinamico, la quantità di fingolimod (e fingolimod fosfato) nell'eiaculato è risultata più di 10 000 volte inferiore della dose somministrata (0.5 mg).

Metabolismo

Nell'essere umano esistono tre vie principali per la biotrasformazione di fingolimod: la fosforilazione stereoselettiva reversibile con formazione dell'enantiomero (S) farmacologicamente attivo di fingolimod fosfato; la biotrasformazione ossidativa, catalizzata principalmente dal CYP4F2 e possibilmente da altri isoenzimi del CYP4F e successiva degradazione degli acidi grassi a metaboliti inattivi; infine, la formazione di analoghi ceramidici non polari farmacologicamente inattivi di fingolimod.

Dopo singola somministrazione orale di fingolimod [¹⁴C], i principali componenti correlati a fingolimod, rilevati nel sangue in base al loro contributo all'AUC fino a 816 ore dopo la somministrazione della dose sul totale di componenti radiomarcate, sono fingolimod stesso (23.3%), fingolimod fosfato (10.3%) e alcuni metaboliti inattivi (M3 metabolita acido carbossilico [8.3%], M29 ceramide metabolita [8.9%] e M30 ceramide metabolita [7.3%]).

Eliminazione

La clearance ematica di fingolimod è 6.3 ± 2.3 l/ora e l'emivita di eliminazione terminale apparente media ($t_{1/2}$) è di 6–9 giorni. Nella fase terminale, la concentrazione ematica di fingolimod fosfato è parallela a quella di fingolimod, determinando così emivite simili per entrambe le sostanze.

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 immutati nelle urine ma sono presenti come componenti primari 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/non linearità

Le concentrazioni di fingolimod e fingolimod fosfato aumentano in modo apparentemente proporzionale alla dose dopo somministrazioni ripetute di singole dosi giornaliere di fingolimod da 0.5 mg o 1.25 mg.

Nei bambini e negli adolescenti, la concentrazione di fingolimod fosfato aumenta in modo apparentemente proporzionale alla dose dopo somministrazioni ripetute di singole dosi giornaliere di fingolimod da 0.25 mg o 0.5 mg.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Appartenenza etnica

L'impatto dell'appartenenza etnica sulla farmacocinetica di fingolimod e fingolimod fosfato non è clinicamente rilevante.

Genere

Il genere non ha influenza sulla farmacocinetica di fingolimod e fingolimod fosfato.

Disturbi della funzionalità epatica

La farmacocinetica di una dose singola di fingolimod (1 o 5 mg) è rimasta invariata in termini di C_{max} nei pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata e grave (classi Child-Pugh A, B e C), mentre l'AUC è aumentata rispettivamente del 12%, del 44% e del 103%. L'emivita di eliminazione apparente di fingolimod è rimasta invariata nei soggetti con insufficienza epatica lieve, mentre è risultata prolungata del 49–50% nei pazienti con insufficienza epatica moderata e grave. Nei pazienti con insufficienza epatica grave (classe Child-Pugh C), fingolimod fosfato ha comportato una riduzione del 22% della C_{max} e un aumento del 38% del valore AUC. La farmacocinetica di fingolimod fosfato non è stata determinata nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata.

Disturbi della funzionalità renale

In caso di insufficienza renale grave, la C_{max} e l'AUC di fingolimod sono aumentate rispettivamente del 32% e del 43%, mentre la C_{max} e l'AUC di fingolimod fosfato sono aumentate rispettivamente del 25% e del 14%. L'emivita di eliminazione apparente di entrambi gli analiti rimane invariata. Per i pazienti con insufficienza renale non sono necessari aggiustamenti della dose di Fingolimod Devatis.

Pazienti anziani

Il meccanismo di eliminazione e i risultati degli studi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che non sarebbe necessario alcun adattamento della dose negli anziani. Tuttavia, l'esperienza clinica in pazienti di età superiore a 55 anni è limitata.

Bambini e adolescenti

La concentrazione di fingolimod fosfato allo stato di equilibrio dinamico nei bambini e negli adolescenti è inferiore rispetto a quella presente negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di fingolimod nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni non sono state valutate.

Dati preclinici

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); vasi sanguigni (vasculopatia) solo nel ratto e, in varie specie, ipofisi, prestomaco, fegato, ghiandole surrenali, tratto gastrointestinale e sistema nervoso solo a dosi elevate (spesso associate a segni di tossicità generale).

Mutagenicità e cancerogenicità

Fingolimod non è risultato essere mutageno in un test di Ames e in una linea cellulare di linfoma di topo L5178Y *in vitro*. Non sono stati osservati effetti clastogenici nelle cellule del polmone di criceto cinese V79 *in vitro*. Nelle cellule V79, fingolimod ha indotto aberrazioni cromosomiche numeriche (poliploidia) a concentrazioni uguali e maggiori di 3.7 µg/ml. Nel test del micronucleo in topi e ratti *in vivo* fingolimod non è risultato essere clastogenico.

In un saggio biologico di 2 anni nel ratto con dosi di fingolimod somministrate per via orale fino alla dose massima tollerata di 2.5 mg/kg, che rappresenta un limite superiore di circa 50 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) a una dose giornaliera di 0.5 mg, non c'era evidenza di cancerogenicità. Tuttavia, in uno studio di 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) a una dose giornaliera di 0.5 mg.

Tossicità riproduttiva

Fingolimod non ha avuto effetti sulla conta/motilità spermatica o sulla fertilità dei ratti maschi e femmine fino alla dose più alta testata (10 mg/kg) (che rappresenta un limite superiore di circa 150 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) a una dose giornaliera di 0.5 mg).

Quando somministrato a dosi da 0.1 mg/kg o superiori fingolimod si è dimostrato teratogeno nel ratto. Le principali malformazioni viscerali fetali includono *truncus arteriosus* persistente e difetto del setto ventricolare. A dosi di 1 mg/kg e superiori è stato osservato un aumento della frequenza della perdita fetale post-impianto. A dosi di 3 mg/kg è stata osservata una diminuzione del numero di feti vitali. Nei conigli fingolimod non è risultato essere teratogeno, ma a dosi di 1.5 mg/kg e superiori si è presentato un aumento della mortalità embrio-fetale e, a dosi di 5 mg/kg, una diminuzione del numero di feti vitali e ritardo nella crescita fetale.

Nei ratti la sopravvivenza della prole di generazione F1 è risultata diminuita nel primo periodo dopo il parto con dosi che non avevano causato tossicità nella madre. Tuttavia, il trattamento con fingolimod non ha avuto alcun impatto sulla generazione F1 per quanto riguarda il peso corporeo, lo sviluppo, il comportamento e la fertilità.

Durante l'allattamento fingolimod è stato escreto nel latte degli animali trattati. Fingolimod e i suoi metaboliti hanno attraversato la barriera placentare in coniglie gravide.

Studi sperimentali su animali giovani

I risultati di due studi di tossicità in ratti giovani hanno mostrato lievi effetti sulla densità minerale ossea e sulla risposta neurocomportamentale, una maturazione sessuale lievemente ritardata e una risposta immunitaria lievemente diminuita a stimolazioni ripetute con l'antigene emocianina della *Megathura crenulata* (KLH). Tali effetti non sono stati considerati indesiderati. Nel complesso, gli effetti di fingolimod correlati al trattamento in animali giovani sono stati paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti a dosaggi simili, fatta eccezione per l'assenza di ipertrofia della muscolatura liscia nei

polmoni dei ratti giovani. I valori del livello privo di effetti avversi osservati (NOAEL) negli animali giovani sono stati determinati principalmente da effetti non specifici sul peso corporeo o sull'assunzione di mangime e meno dalla tossicità apparente.

Altre indicazioni

Incompatibilità

Non applicabile.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Non conservare a temperature superiori a 30°C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

68406 (Swissmedic)

Confezioni

Capsule da 0.25 mg: 7 e 28 [B].

Capsule da 0.5 mg: 7, 28, 84 e 98 [B].

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Dicembre 2024