

## Summarized Information\_English

Product name	Fingolimod (Gilenya®)
Active substance	<p>Fingolimod is a sphingosine 1-phosphate receptor modulator. Fingolimod is metabolised by sphingosine kinase to the active metabolite fingolimod phosphate. Fingolimod phosphate binds at low nanomolar concentrations to sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor 1 located on lymphocytes, and readily crosses the blood-brain barrier to bind to S1P receptor 1 located on neural cells in the central nervous system (CNS). By acting as a functional antagonist of S1P receptors on lymphocytes, fingolimod phosphate blocks the capacity of lymphocytes to egress from lymph nodes, causing a redistribution, rather than depletion, of lymphocytes. Animal studies have shown that this redistribution reduces the infiltration of pathogenic lymphocytes, including pro-inflammatory Th17 cells, into the CNS, where they would be involved in nerve inflammation and nervous tissue damage. Animal studies and in vitro experiments indicate that fingolimod may also act via interaction with S1P receptors on neural cells.</p>
Indication and conditions of use	<p>Gilenya will be made available for a limited group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) who provide written informed consent and were previously treated in the framework of MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124).</p> <p>Gilenya is provided as capsule of 16 mm with bright yellow opaque cap and white opaque body; imprint with black ink, “FTY0.5 mg” on cap and two radial bands imprinted on the body with yellow ink. In adults, the recommended dose of Gilenya is one 0.5 mg capsule taken orally once daily.</p> <p>Gilenya can be taken with or without food. The capsules should always be swallowed intact, without opening them.</p> <p>Do not store the capsules above 25°C. Store in the original package in order to protect them from moisture.</p> <p>For special recommendations with regards to monitoring during treatment, please see SmPC section 4.2.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>This medical need program is limited to an existing group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) previously treated in the framework of MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124), which has been closed due to the new MNP-CUP legislation, and who are currently not eligible for fingolimod reimbursement, but in the judgment of their physician, need to continue their treatment with fingolimod. This medical need program is being set up to provide treatment to these patients during the procedure to request reimbursement for an ‘extension of indication for which there is a therapeutic and social need’, limited to this group of patients.</p> <p>Gilenya will be supplied by Novartis Pharma N.V. free of charge based upon the following procedure:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The treating neurologist will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the Medical Need Program.</li> <li>- The motivated request (respect of unmet medical need definition) written by the treating neurologist, for an individual patient supply of Gilenya, will be sent to the responsible physician via the online platform of Novartis (<a href="https://cybergrants.com">Novartis - Log In (cybergrants.com)</a>).</li> <li>- The responsible physician or designee* will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of the treating neurologist to enrol the patient. In case of a positive advice (within five working days after receiving all necessary information from the treating neurologist), and in accordance with Novartis Pharma N.V. policies and procedures, the responsible physician will send his/her agreement to the responsible of the program.</li> <li>- The responsible of the program will communicate the decision for inclusion of the patient in the Medical Need Program to the treating neurologist. If the decision is positive, the responsible of the program will make Gilenya available to the treating neurologist.</li> <li>- Gilenya will be delivered to the hospital pharmacist after the necessary signed papers (agreement letter, physician declaration &amp; attestation document, and safety training) have been returned to the responsible of the program (average of 10 working days).</li> <li>- Gilenya must be received by designated personnel at the treating site, handled and stored safely and properly, and kept in a secured location to which only the treating neurologist and designated site personnel have access.</li> <li>- Before the patient can take the medication, he/she has to give his/her consent by signing the informed consent form.</li> <li>- In order to receive additional medication for the patient, the treating neurologist must submit a patient resupply/follow-up form to the responsible of the program. Before receiving medication, the treating neurologist will review and confirm that all required safety information has been reported as per local laws/regulations and according to the (Managed Access Program) MAP Agreement Letter with Novartis.</li> </ul> <p>*a Novartis physician with the same competencies as the responsible physician who replaces the responsible physician in case of absence to allow for consistency in follow-up and continuity of the program. Although the responsible physician can delegate tasks, he remains the only responsible of his duties.</p> <p>Patients eligible for inclusion in this Medical Need Program need to meet <b>all</b> of the following criteria:</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The patient is not eligible for a clinical trial running with Gilenya in the envisaged indication of this program.</li> <li>- The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> <li>- The patient with relapsing-remitting multiple sclerosis was previously treated in the framework of MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124)</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The patient must have been clearly and completely informed by the treating neurologist and have signed the informed consent form before the start of the treatment.</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who were not previously treated in the framework of MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124)</li> </ul>
Duration of the program	<p>Fingolimod will be provided free of charge by Novartis Pharma N.V. on an individual patient basis, via the patient's treating neurologist, following the criteria stated in this program, as soon as the Medical Need Program is authorized, until a decision about the extension of the general reimbursement criteria for Gilenya has been taken by RIZIV/INAMI or until, in the clinical judgement of the treating physician (e.g. lack of overall efficacy), the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner. The patients included in the program can decide to stop their participation at any time.</p>
Conditions of distribution	<p>In case of inclusion into the program, the patient will have access to the medication via his/her treating neurologist. The medication will be delivered to the hospital pharmacy of the institution where the patient's neurologist is working. Timelines for the procedure are described above.</p>
Responsible of the program	<p>Novartis Pharma N.V.</p> <p>Mieke Jansen        Medical Affairs Pharma        Medialaan 40, bus 1        B-1800 Vilvoorde        Tel:+32 (0)22461758        Medical-1.Affairs@novartis.com</p> <p><b>Responsible Physician</b>        Leen Tobback        Medialaan 40 bus 1        B-1800 Vilvoorde        Leen.Tobback@novartis.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Novartis Pharma N.V. or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p> <p>Novartis Pharma N.V. has a contractual agreement with Movianto, a local third-party warehouse. Movianto ensures the collection of Gilenya for further destruction by Indaver.</p> <p>Please contact Novartis Pharma N.V. in Belgium (<a href="mailto:medical-1.affairs@novartis.com">medical-1.affairs@novartis.com</a>) to make the practical arrangements for medication return to:</p> <p style="text-align: center;">Movianto Belgium N.V.        Waterkeringstraat 1</p>

	B-9320 Aalst, Belgium	
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<u>Summary of the safety profile</u>	
	The most frequent adverse reactions (incidence $\geq 10\%$ ) at the 0.5 mg dose were headache (24.5%), hepatic enzyme increased (15.2%), diarrhoea (12.6%), cough (12.3%), influenza (11.4%), sinusitis (10.9%) and back pain (10.0%).	
	<u>Tabulated list of adverse reactions</u>	
	Adverse reactions reported in clinical trials and derived from post-marketing experience via spontaneous case reports or literature cases are shown below. Frequencies were defined using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.	
	<b>Infections and infestations</b>	
	Very common:	Influenza Sinusitis
	Common:	Herpes viral infections Bronchitis Tinea versicolor
	Uncommon:	Pneumonia
	Not known:	Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)** Cryptococcal infections**
	<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>	
Common:	Basal cell carcinoma	
Uncommon:	Malignant melanoma****	
Rare:	Lymphoma*** Squamous cell carcinoma****	
Very rare:	Kaposi's sarcoma****	
Not known	Merkel cell carcinoma***	
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		
Common:	Lymphopenia Leucopenia	
Uncommon:	Thrombocytopenia	
Not known:	Autoimmune haemolytic anaemia*** Peripheral oedema***	
<b>Immune system disorders</b>		
Not known:	Hypersensitivity reactions, including rash, urticaria and angioedema upon treatment initiation***	
<b>Psychiatric disorders</b>		
Common:	Depression	
Uncommon:	Depressed mood	
<b>Nervous system disorders</b>		
Very common:	Headache	

Common:	Dizziness Migraine
Uncommon:	Seizure
Rare:	Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)*
Not known:	Severe exacerbation of disease after fingolimod discontinuation***
<b>Eye disorders</b>	
Common:	Vision blurred
Uncommon:	Macular oedema
<b>Cardiac disorders</b>	
Common:	Bradycardia Atrioventricular block
Very rare:	T-wave inversion***
<b>Vascular disorders</b>	
Common:	Hypertension
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Very common:	Cough
Common:	Dyspnoea
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very common:	Diarrhoea
Uncommon:	Nausea***
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Not known:	Acute hepatic failure***
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Common:	Eczema Alopecia Pruritus
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Very common:	Back pain
Common:	Myalgia Arthralgia
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Common:	Asthenia
<b>Investigations</b>	
Very common:	Hepatic enzyme increased (increased alanine transaminase, gamma glutamyltransferase, aspartate transaminase)
Common:	Weight decreased*** Blood triglycerides increased
Uncommon:	Neutrophil count decreased
<p>* The frequency category was based on an estimated exposure of approximately 10,000 patients to fingolimod in all clinical trials.</p> <p>** PML and cryptococcal infections (including cases of cryptococcal meningitis) have been reported in the post-marketing setting (see section 4.4).</p> <p>*** Adverse reactions from spontaneous reports and literature</p> <p>**** The frequency category and risk assessment were based on an estimated exposure of more than 24,000 patients to fingolimod 0.5 mg in all clinical trials.</p>	

## Informations Résumées\_Français

Nom du médicament	Fingolimod (Gilenya®)
Nom de la substance active	<p>Le fingolimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate. Le fingolimod est métabolisé par la sphingosine kinase en phosphate de fingolimod, son métabolite actif. Le phosphate de fingolimod se lie à des concentrations nanomolaires faibles aux récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) de type 1 présents sur les lymphocytes et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique pour se lier aux récepteurs à la S1P de type 1 situés sur les cellules neurales dans le système nerveux central (SNC). En agissant comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la S1P sur les lymphocytes, le phosphate de fingolimod provoque leur séquestration dans les ganglions lymphatiques, ce qui entraîne une redistribution des lymphocytes, plutôt qu'une déplétion. Des études chez l'animal ont montré que cette redistribution diminue l'infiltration des lymphocytes pathogènes, incluant les cellules Th17 pro-inflammatoires, dans le SNC, où ils seraient impliqués dans l'inflammation des nerfs et les lésions du tissu nerveux. Les études chez l'animal et les expérimentations <i>in vitro</i> indiquent que le fingolimod peut aussi agir par son interaction avec les récepteurs à la S1P présents sur les cellules neurales.</p>
Indication et conditions d'utilisation	<p>Gilenya sera mis à la disposition d'un groupe limité de patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (RRMS) qui ont donné leur consentement éclairé par écrit et qui ont été traités auparavant dans le cadre du programme médical d'urgence MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124).</p> <p>Gilenya est une gélule de 16mm avec une coiffe opaque jaune vif et un corps opaque blanc, portant l'inscription «FTY0.5mg» imprimée à l'encre noire sur la coiffe et deux bandes radiales imprimées à l'encre jaune sur le corps. La posologie recommandée de fingolimod chez l'adulte est d'une gélule de 0,5mg par voie orale une fois par jour.</p> <p>Gilenya peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les gélules doivent toujours être avalées entières, sans les ouvrir.</p> <p>Gilenya doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C et doit être conservé dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.</p> <p>Pour des recommandations spéciales concernant la surveillance pendant le traitement, veuillez consulter la rubrique 4.2 du SmPC.</p>
	<p>Ce programme médical d'urgence (MNP) est limité à un groupe existant de patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (RRMS), précédemment traités dans le cadre du programme MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124), qui a été arrêté en raison de la nouvelle législation MNP-CUP, et qui ne sont actuellement pas éligibles au remboursement du fingolimod, mais qui, selon le jugement de leur médecin, doivent poursuivre leur traitement au fingolimod. Ce</p>

programme MNP est mis en place pour fournir un traitement à ces patients pendant la procédure de demande de remboursement pour une "extension d'indication pour laquelle il existe un besoin thérapeutique et social", limitée à ce groupe de patients.

Gilenya sera fourni gratuitement par Novartis Pharma N.V. selon la procédure suivante :

- Le neurologue traitant vérifiera les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion/exclusion du programme MNP.
- La demande motivée (répondant à la définition du besoin médical non satisfait) rédigée par le neurologue traitant pour l'approvisionnement en Gilenya de chaque patient(e) particulier (-ère) sera envoyée au médecin responsable par écrit via la plateforme en ligne de Novartis ([Novartis - Log In \(cybergrants.com\)](https://www.novartis.com/cybergrants)).
- Le médecin responsable ou une personne désignée\* vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du neurologue traitant pour inclure ce/cette patient(e). En cas d'avis favorable (émis dans un délai de cinq jours ouvrables à dater de la réception de toutes les informations nécessaires de la part du neurologue traitant) et conformément aux politiques et procédures de Novartis Pharma N.V., le médecin responsable enverra son accord au responsable du programme.
- Le responsable du programme communiquera la décision quant à l'inclusion/exclusion du/de la patient(e) dans le programme MNP au neurologue traitant. Si la décision est favorable, le responsable du programme mettra le Gilenya à la disposition du neurologue traitant.
- Le Gilenya sera alors envoyé au pharmacien hospitalier après signature des documents requis (lettre d'autorisation, déclaration et attestation du médecin, et formation de sécurité), et leur envoi au responsable du programme (10 jours ouvrables en moyenne).
- Le Gilenya devra être réceptionné par le personnel désigné au centre de traitement, et il devra être manipulé et conservé en toute sécurité et de manière adéquate, ainsi qu'être maintenu dans un endroit sûr auquel seuls le neurologue traitant et le personnel désigné du centre ont accès.
- Avant que le/la patient(e) ne puisse prendre le médicament, il/elle devra donner son consentement en signant le formulaire de consentement éclairé.
- Afin d'obtenir un supplément de produit pour le/la patient(e), le neurologue traitant devra soumettre un formulaire de réapprovisionnement/de suivi du/de la patient(e) au responsable du programme. Avant d'obtenir le produit, le neurologue traitant examinera et confirmera que tous les événements indésirables ont été signalés conformément à la législation/réglementation locale et à la lettre d'autorisation avec Novartis.

\*un médecin de Novartis, doté des mêmes compétences que le médecin responsable, remplaçant ce dernier en cas d'absence afin de garantir la constance du suivi et la continuité du programme. Bien que le médecin responsable puisse déléguer des tâches, il reste le seul responsable de ses fonctions.

Les patients éligibles à l'inclusion dans ce programme MNP doivent répondre à tous les critères suivants :

**Critères d'inclusion :**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le/la patient(e) n'est pas éligible ou en mesure d'être recruté(e) dans une étude clinique en cours avec le Gilenya dans l'indication prévue de ce programme.</li> <li>- Le/la patient(e) ne peut pas être traité(e) de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et commercialisés disponibles, conformément aux recommandations cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou d'innocuité.</li> <li>- Le/la patient(e) atteint(e) de sclérose en plaques récurrente-rémittente (RRMS) a déjà été traité dans le cadre du programme MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124).</li> <li>- Le/la patient(e) doit avoir été clairement et complètement informé(e) par le neurologue traitant et avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement.</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (RRMS) qui n'ont pas été traités auparavant dans le cadre du programme MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124)</li> </ul>
Durée	<p>Le fingolimod sera fourni gratuitement par Novartis Pharma N.V. sur base individuelle, pour chaque patient(e) par l'intermédiaire du neurologue traitant et conformément aux critères stipulés dans ce programme, depuis l'autorisation du programme jusqu'à ce qu'une décision concernant l'extension des critères de remboursement générales pour Gilenya soit prise par l'INAMI, ou jusqu'à jugement clinique du neurologue traitant que le/la patient(e) ne tire plus de bénéfice de la poursuite du traitement (p. ex. manque d'efficacité globale). La première de ces éventualités mettra fin au programme.</p> <p>Les patients inclus dans le programme peuvent décider de mettre fin à leur participation à tout moment.</p>
Conditions de distribution	<p>En cas d'inclusion dans le programme, le/la patient(e) aura accès au Gilenya par l'intermédiaire de son neurologue traitant. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital de l'institution où travaille le neurologue du patient. Les délais de la procédure sont décrits ci-dessus.</p>
Responsable	<p>Novartis Pharma N.V.</p> <p>Mieke Jansen        Medical Affairs Pharma        Medialaan 40, bus 1        B-1800 Vilvoorde        Tel:+32 (0)22461758        Medical-1.Affairs@novartis.com</p> <p><b>Médecin responsable</b>        Leen Tobback        Medialaan 40 bus 1        B-1800 Vilvoorde        Leen.Tobback@novartis.com</p>



<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être retourné à Novartis Pharma N.V. ou détruit dans un établissement adéquat dès que possible après que le/la patient(e) a cessé de participer au programme MNP. Les médicaments délivrés pour un(e) patient(e) particulier (-ère) dans le cadre d'un programme MNP ne peuvent être utilisés que par le/la patient(e) en question.</p> <p>Novartis Pharma N.V. a conclu une entente contractuelle avec Movianto, un dépôt local tiers, qui se charge de la collecte du Gilenya pour une destruction ultérieure par Indaver</p> <p>Veuillez contacter Novartis Pharma N.V. en Belgique (<a href="mailto:medical-1.affairs@novartis.com">medical-1.affairs@novartis.com</a>) afin de définir les modalités pratiques de retour des médicaments à :</p> <p style="text-align: center;">Movianto Belgium N.V. Waterkeringstraat 1 B-9320 Alost, Belgique</p>																										
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p><u>Synthèse du profil de sécurité d'emploi</u></p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents (incidence <math>\geq 10\%</math>) à la dose de 0,5 mg étaient les céphalées (24,5 %), l'augmentation des enzymes hépatiques (15,2 %), la diarrhée (12,6 %), la toux (12,3 %), la grippe (11,4 %), la sinusite (10,9 %) et les maux de dos (10,0 %).</p> <p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et issus de l'expérience après commercialisation via la notification spontanée ou la littérature sont présentés ci-dessous. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <table border="1" data-bbox="344 1303 1528 1937"> <tr> <td colspan="2"><b>Infections et infestations</b></td> </tr> <tr> <td>Très fréquent:</td> <td>Grippe Sinusite</td> </tr> <tr> <td>Fréquent:</td> <td>Infections à Herpes virus Bronchite Pityriasis versicolor</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent:</td> <td>Pneumonie</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** Infections à cryptocoques**</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent:</td> <td>Carcinome basocellulaire</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent:</td> <td>Mélanome malin****</td> </tr> <tr> <td>Rare:</td> <td>Lymphome*** Carcinome spino-cellulaire****</td> </tr> <tr> <td>Très rare:</td> <td>Sarcome de Kaposi****</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Carcinome à cellules de Merkel***</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affection hématologique et du système lymphatique</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent:</td> <td>Lymphopénie</td> </tr> </table>	<b>Infections et infestations</b>		Très fréquent:	Grippe Sinusite	Fréquent:	Infections à Herpes virus Bronchite Pityriasis versicolor	Peu fréquent:	Pneumonie	Fréquence indéterminée:	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** Infections à cryptocoques**	<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>		Fréquent:	Carcinome basocellulaire	Peu fréquent:	Mélanome malin****	Rare:	Lymphome*** Carcinome spino-cellulaire****	Très rare:	Sarcome de Kaposi****	Fréquence indéterminée	Carcinome à cellules de Merkel***	<b>Affection hématologique et du système lymphatique</b>		Fréquent:	Lymphopénie
<b>Infections et infestations</b>																											
Très fréquent:	Grippe Sinusite																										
Fréquent:	Infections à Herpes virus Bronchite Pityriasis versicolor																										
Peu fréquent:	Pneumonie																										
Fréquence indéterminée:	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** Infections à cryptocoques**																										
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>																											
Fréquent:	Carcinome basocellulaire																										
Peu fréquent:	Mélanome malin****																										
Rare:	Lymphome*** Carcinome spino-cellulaire****																										
Très rare:	Sarcome de Kaposi****																										
Fréquence indéterminée	Carcinome à cellules de Merkel***																										
<b>Affection hématologique et du système lymphatique</b>																											
Fréquent:	Lymphopénie																										

	Leucopénie
Peu fréquent:	Thrombopénie
Fréquence indéterminée:	Anémie hémolytique auto-immune*** Œdème périphérique***
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée:	Réaction d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème à l'initiation du traitement***
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent:	Depression
Peu fréquent:	Humeur dépressive
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent:	Céphalées
Fréquent:	Sensation vertigineuse Migraine
Peu fréquent:	Crise épileptique
Rare:	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)*
Fréquence indéterminée:	Exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du fingolimod***
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent:	Vision trouble
Peu fréquent:	Œdème maculaire
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent:	Bradycardie Bloc auriculo-ventriculaire
Très rare:	Inversion de l'onde T***
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent:	Hypertension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent:	Toux
Fréquent:	Dyspnée
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent:	Diarrhée
Peu fréquent:	Nausées***
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquence indéterminée:	Insuffisance hépatique aiguë***
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent:	Eczéma Alopécie Prurit
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent:	Dorsalgies
Fréquent:	Myalgies Arthralgies
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent:	Asthénie
<b>Investigations</b>	
Très fréquent:	Élévation des enzymes hépatiques (élévation de l'alanine

		transaminase, gamma glutamyltransférase, aspartate aminotransaminase)
	Fréquent:	Perte de poids*** Hypertriglycémie
	Peu fréquent:	Diminution du taux de neutrophiles
	<p>* La catégorie de fréquence est basée sur une exposition estimée au fingolimod d'approximativement 10 000 patients dans l'ensemble des études cliniques.</p> <p>** LEMP et infections à cryptocoques (dont des cas de méningites à cryptocoques) ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).</p> <p>*** Effets indésirables issus de la notification spontanée et de la littérature.</p> <p>**** La catégorie de fréquence et l'évaluation du risque sont basées sur une exposition au fingolimod 0,5 mg estimée à plus de 24 000 patients dans l'ensemble des études cliniques.</p>	

## Samengevatte Informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Fingolimod (Gilenya®)
Naam actieve substantie	<p>Fingolimod is een sfingosine 1-fosfaatreceptor modulator. Fingolimod wordt gemetaboliseerd door sfingosinekinase tot de actieve metaboliet fingolimodfosfaat. Fingolimodfosfaat bindt in lage nanomolaire concentraties aan de sfingosine 1-fosfaat (S1P)-receptortype-1 aanwezig op de lymfocyten, en passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière om daar te binden aan de S1P-receptor-1 op de zenuwcellen in het centraal zenuwstelsel (CZS). Door zich als functionele antagonist van de S1P-receptor-1 op de lymfocyten te gedragen, zorgt fingolimodfosfaat ervoor dat lymfocyten niet meer weg kunnen komen uit de lymfeknopen, wat een herverdeling van lymfocyten veroorzaakt in plaats van een vermindering. Uit dieronderzoek is gebleken dat deze herverdeling de infiltratie van pathogene lymfocyten, inclusief pro-inflammatoire Th17 cellen, in het CZS vermindert, waar zij betrokken zouden zijn bij zenuwontsteking en zenuwweefselbeschadiging. Experimenteel onderzoek bij dieren en <i>in vitro</i> onderzoeken tonen aan dat fingolimod ook invloed kan uitoefenen door middel van interactie met S1P-receptoren op zenuwcellen.</p>
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Gilenya zal ter beschikking worden gesteld aan een beperkte groep van patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) die schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben gegeven en eerder werden behandeld in het kader van medisch noodprogramma MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124).</p> <p>Gilenya wordt geproduceerd als een capsule van 16mm met glanzend geel ondoorzichtig kapje en witte ondoorzichtige romp; zwarte opdruk met 'FTY0.5mg' op het kapje en twee gele ringen rondom de romp.</p> <p>Bij volwassenen is de aanbevolen dosis van fingolimod één 0,5mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen. De capsules moeten altijd in zijn geheel doorgeslikt worden, zonder deze te openen.</p> <p>Gilenya wordt bewaard beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.</p> <p>Voor speciale aanbevelingen met betrekking tot de monitoring tijdens de behandeling, gelieve SmPC sectie 4.2 te raadplegen.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder	<p>Dit medisch noodprogramma (MNP) is beperkt tot een bestaande groep van patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) die voorheen werden behandeld in het kader van MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124), dat stopgezet werd ten gevolge van de nieuwe MNP-CUP wetgeving, en die momenteel niet in aanmerking komen voor terugbetaalde fingolimod, maar die volgens het oordeel van hun arts hun behandeling met fingolimod dienen voort te zetten. Dit medisch noodprogramma wordt opgezet om voor deze patiënten een behandeling met Gilenya te</p>

<p>patiënten worden toegelaten</p>	<p>kunnen voorzien tijdens de lopende terugbetalingsprocedure voor een "uitbreiding van de indicatie waarvoor een therapeutische en sociale behoefte bestaat", beperkt tot deze groep van patiënten.</p> <p>Gilenya zal door Novartis Pharma N.V. gratis worden verstrekt op basis van onderstaande procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De behandelend neuroloog gaat na of er klinische studies lopende zijn die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten en controleert de in- en exclusiecriteria voor deelname aan dit het medisch noodprogramma.</li> <li>- Het onderbouwde verzoek (met betrekking tot definiëring van de bestaande medische behoefte) voor toediening van Gilenya aan een individuele patiënt, wordt door de behandelend neuroloog verstuurd naar de verantwoordelijke arts via het online platform van Novartis (<a href="http://Novartis-LogIn.cybergrants.com">Novartis - Log In (cybergrants.com)</a>).</li> <li>- De verantwoordelijke arts of een door hem/haar aangewezen persoon* controleert de inclusie-/exclusiecriteria en het onderbouwde verzoek van de behandelend neuroloog om de patiënt te includeren in het programma. In geval van een positief advies (binnen de vijf werkdagen na ontvangst van alle nodige informatie van de behandelende neuroloog) en in overeenstemming met het beleid en de procedures van Novartis Pharma N.V., stuurt de verantwoordelijke arts zijn/haar akkoord naar de verantwoordelijke van het programma.</li> <li>- De verantwoordelijke van het programma deelt de beslissing m.b.t. inclusie van de patiënt in het medisch noodprogramma mee aan de behandelend neuroloog. In geval van een positief advies, zal de verantwoordelijke van het programma Gilenya beschikbaar stellen aan de behandelend neuroloog.</li> <li>- Gilenya zal vervolgens naar de ziekenhuisapotheker worden gestuurd nadat de nodige ondertekende documenten (overeenkomstbrief, doktersverklaring &amp; attestatiedocument, en veiligheidstraining) zijn teruggestuurd naar de verantwoordelijke van het programma (gemiddeld tien werkdagen).</li> <li>- Gilenya moet in ontvangst worden genomen door aangewezen personeel op de behandellocatie, op een veilige en juiste wijze worden verwerkt en bewaard, en opgeslagen op een beveiligde locatie waartoe alleen de behandelend neuroloog en hiervoor aangewezen personeel toegang hebben.</li> <li>- Voor inname van de medicatie moet de patiënt zijn/haar toestemming gegeven hebben via ondertekening van het toestemmingsformulier voor patiënten.</li> <li>- Om aanvullende medicatie voor de patiënt te ontvangen, moet de behandelend neuroloog een formulier voor herbevoorrading/opvolging van de patiënt indienen bij de verantwoordelijke van het programma. Alvorens de medicatie te ontvangen, zal de behandelend neuroloog nagaan en bevestigen dat alle bijwerkingen gerapporteerd werden volgens de lokale wetten/voorschriften en volgens de Managed Access Program (MAP)-overeenkomstbrief met Novartis.</li> </ul> <p>*Een arts van Novartis met dezelfde competenties als de verantwoordelijke arts, die deze vervangt in geval van afwezigheid om de consistentie van de opvolging en continuïteit van het programma te waarborgen. Hoewel de verantwoordelijke arts taken kan delegeren, blijft hij/zij de enige verantwoordelijke voor zijn/haar taken.</p>
------------------------------------	---

	<p>Patiënten die in aanmerking komen voor inclusie in dit programma moeten aan alle onderstaande criteria voldoen:</p> <p><b>Inclusiecriteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met Gilenya in de beoogde indicatie van dit programma.</li> <li>- De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheids- en/of veiligheidsredenen.</li> <li>- De patiënt met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) werd eerder behandeld in het kader van MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124).</li> <li>- Patiënten moeten duidelijk en volledig geïnformeerd zijn door de behandelend neuroloog en het toestemmingsformulier voor patiënten ondertekend hebben voor aanvang van de behandeling.</li> </ul> <p><b>Exclusiecriteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose die niet eerder werden behandeld in het kader van MNP CFTY720DBE02_C_IPS (CUP 3222012124)</li> </ul>
Looptijd	<p>Fingolimod zal gratis worden verstrekt door Novartis Pharma N.V. aan een individuele patiënt die in het programma opgenomen wordt, via de behandelend neuroloog, volgens de in dit programma vermelde criteria, zodra het medisch noodprogramma is goedgekeurd, totdat een besluit is genomen door RIZIV/INAMI m.b.t. de terugbetalingsaanvraag of totdat volgens de klinische beoordeling van de behandelend neuroloog (bijv. in geval van onvoldoende werkzaamheid), de patiënt niet langer profijt heeft van een voortzetting van de behandeling, indien dat vroeger is.</p> <p>De patiënten die aan het programma deelnemen, kunnen op elk moment besluiten hun deelname te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Bij inclusie in het programma krijgt een patiënt toegang tot de medicatie via zijn/haar behandelend neuroloog. De medicatie zal worden afgeleverd bij de ziekenhuisapothek van de instelling waar de neuroloog van de patiënt werkzaam is. De tijdslijnen van de procedure werden hierboven beschreven.</p>
Verantwoordelijke	<p>Novartis Pharma N.V.</p> <p>Mieke Jansen        Medical Affairs Pharma        Medialaan 40, bus 1        B-1800 Vilvoorde        Tel:+32 (0)22461758        Medical-1.Affairs@novartis.com</p> <p><b>Verantwoordelijke arts</b>        Leen Tobback        Medialaan 40 bus 1        B-1800 Vilvoorde</p>

	Leen.Tobback@novartis.com																								
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet gebruikt geneesmiddel</p>	<p>De niet gebruikte medicatie dient zo spoedig mogelijk na beëindiging van de deelname van de patiënt aan het medisch noodprogramma naar Novartis Pharma N.V. te worden teruggestuurd of in een daartoe geschikte faciliteit te worden vernietigd. De verstrekte medicatie voor een individuele patiënt in een medisch noodprogramma mag enkel gebruikt worden voor die specifieke patiënt.</p> <p>Novartis Pharma N.V. heeft een contractuele overeenkomst met Movianto, die de inzameling van fingolimod verzekert voor verdere vernietiging door Indaver.</p> <p>Gelieve contact op te nemen met Novartis Pharma N.V. in België (<a href="mailto:medical-1.affairs@novartis.com">medical-1.affairs@novartis.com</a>) om praktische afspraken te maken omtrent het terugsturen van medicatie naar:</p> <p style="text-align: center;">Movianto Belgium N.V. Waterkeringstraat 1 B-9320 Aalst, België</p>																								
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u></p> <p>De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie <math>\geq 10\%</math>) bij de dosis van 0,5 mg waren hoofdpijn (24,5%), verhoogde leverenzymen (15,2%), diarree (12,6%), hoesten (12,3%), influenza (11,4%), sinusitis (10,9%) en rugpijn (10,0%).</p> <p><u>Tabellarische lijst van bijwerkingen</u></p> <p>Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en zijn afgeleid van postmarketingervaring via spontane meldingen of gevallen uit de literatuur, worden hieronder weergegeven. De frequenties zijn gedefinieerd volgens de volgende overeenkomst: zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>); vaak (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>); soms (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>); zelden (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>); zeer zelden (<math>&lt; 1/10.000</math>); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.</p> <table border="1" data-bbox="363 1355 1541 1964"> <tr> <td colspan="2"><b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b></td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak:</td> <td>Influenza Sinusitis</td> </tr> <tr> <td>Vaak:</td> <td>Herpesvirusinfecties Bronchitis Tinea versicolor</td> </tr> <tr> <td>Soms:</td> <td>Pneumonie</td> </tr> <tr> <td>Niet bekend:</td> <td>Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)** Cryptokokkeninfecties**</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b></td> </tr> <tr> <td>Vaak:</td> <td>Basaalcelcarcinoom</td> </tr> <tr> <td>Soms:</td> <td>Maligne melanoom****</td> </tr> <tr> <td>Zelden:</td> <td>Lymfoom*** Plaveiselcelcarcinoom****</td> </tr> <tr> <td>Zeer zelden:</td> <td>Kaposi-sarcoom****</td> </tr> <tr> <td>Niet bekend:</td> <td>Merkelcel-carcinoom***</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b></td> </tr> </table>	<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Zeer vaak:	Influenza Sinusitis	Vaak:	Herpesvirusinfecties Bronchitis Tinea versicolor	Soms:	Pneumonie	Niet bekend:	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)** Cryptokokkeninfecties**	<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>		Vaak:	Basaalcelcarcinoom	Soms:	Maligne melanoom****	Zelden:	Lymfoom*** Plaveiselcelcarcinoom****	Zeer zelden:	Kaposi-sarcoom****	Niet bekend:	Merkelcel-carcinoom***	<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>																									
Zeer vaak:	Influenza Sinusitis																								
Vaak:	Herpesvirusinfecties Bronchitis Tinea versicolor																								
Soms:	Pneumonie																								
Niet bekend:	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)** Cryptokokkeninfecties**																								
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>																									
Vaak:	Basaalcelcarcinoom																								
Soms:	Maligne melanoom****																								
Zelden:	Lymfoom*** Plaveiselcelcarcinoom****																								
Zeer zelden:	Kaposi-sarcoom****																								
Niet bekend:	Merkelcel-carcinoom***																								
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>																									

	Vaak:	Lymfopenie Leukopenie
	Soms:	Trombocytopenie
	Niet bekend:	Auto-immuunhemolytische anemie*** Perifeer oedeem***
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
	Niet bekend:	Overgevoelighedsreacties, waaronder rash, urticaria en angio-oedeem bij aanvang van de behandeling***
<b>Psychische stoornissen</b>		
	Vaak:	Depressie
	Soms:	Depressieve stemming
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
	Zeer vaak:	Hoofdpijn
	Vaak:	Duizeligheid Migraine
	Soms:	Convulsie
	Zelden:	Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES)*
	Niet bekend:	Ernstige exacerbatie van de ziekte na het staken van fingolimod***
<b>Oogaandoeningen</b>		
	Vaak:	Wazig gezichtsvermogen
	Soms:	Macula-oedeem
<b>Hartaandoeningen</b>		
	Vaak:	Bradycardie Atrioventriculair blok
	Zeer zelden:	T-golf inversie***
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
	Vaak:	Hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
	Zeer vaak:	Hoesten
	Vaak:	Dyspneu
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
	Zeer vaak:	Diarree
	Soms:	Misselijkheid***
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
	Niet bekend:	Acuut leverfalen***
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
	Vaak:	Eczeem Alopecia Pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
	Zeer vaak:	Rugpijn
	Vaak:	Myalgie Arthralgie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
	Vaak:	Asthenie
<b>Onderzoeken</b>		



	Zeer vaak:	Verhoogde leverenzymen (verhoogde alanine transaminase, gamma glutamyltransferase, aspartaattransaminase)
	Vaak:	Gewichtsafname*** Verhoogde bloedtriglyceriden
	Soms:	Verminderd aantal neutrofielen
	<p>* De frequentie categorie werd gebaseerd op de geschatte blootstelling van ongeveer 10.000 patiënten aan fingolimod in alle klinische studies.</p> <p>** PML en cryptokokkeninfecties (inclusief gevallen van cryptokokkenmeningitis) zijn gemeld in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.4).</p> <p>*** Bijwerkingen uit spontane meldingen en de literatuur</p> <p>**** De frequentie categorie en risicobeoordeling zijn gebaseerd op een geschatte blootstelling van meer dan 24.000 patiënten aan fingolimod 0,5 mg in alle klinische studies.</p>	