

**UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE****CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 DEL DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO NELLA LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189**

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera c);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, così come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, del 29 marzo 2012 recante: "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e s.m.i.;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Direttore Generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla Dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio Procedure centralizzate, di durata triennale;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021) ai sensi dell'art. 16, comma 1, lett. d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del D.M. n. 245 del 20 settembre 2004, all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 per il periodo di durata dell'incarico conferitole;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 24 ottobre 2018 (protocollo 117111/P-24/10/2018-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale GILENYA (*Fingolimod*);

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 marzo 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2023 al 28 febbraio 2023 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 13 aprile 2023;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

La nuova confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- GILENYA

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'articolo 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, è data informativa nel sito internet istituzionale dell'AIFA ed è applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma,08/05/2023

Il dirigente
(Dott. Adriana Ammassari)

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di una domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni

GILENYA

Codice ATC - Principio Attivo: L04AA27 Fingolimod

Titolare: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED

Cod. Procedura EMEA/H/C/002202/IA/080

GUUE 31/03/2023

Indicazioni terapeutiche

Gilenya è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:

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

oppure

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

Modo di somministrazione

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

Questo medicinale è per uso orale.

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

Le capsule devono essere sempre deglutite intatte, senza aprirle.

Confezioni autorizzate:

EU/1/11/677/009 AIC:040949099 /E In base 32: 171PCC
0,25 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (PVC/PVDC/alu), scatola - 7 capsule

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

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

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

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

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
2. Checklist per il medico per i pazienti adulti e pediatrici da considerare prima della prescrizione di GILENYA, incluse le informazioni sul registro delle gravidanze (*Fingolimod Pregnancy Exposure Registry*) che si verificano nelle pazienti esposte a fingolimod;
3. Guida per il paziente / per il genitore / per le persone che assistono il paziente da

fornire a tutti i pazienti, ai loro genitori (o ai rappresentanti legali) e alle persone che assistono il paziente.

4. Promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza, da fornire a tutte le pazienti, ai loro genitori (o ai rappresentanti legali) e alle persone che assistono la paziente, se applicabile.

Check list per il medico

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

- Requisiti per il monitoraggio all'inizio del trattamento:

Prima della prima dose

- Eseguire un elettrocardiogramma basale prima della prima dose di GILENYA;
- Misurare la pressione arteriosa prima della prima dose di GILENYA;
- Eseguire un esame della funzionalità epatica, incluse transaminasi e bilirubina, (entro 6 mesi) prima di iniziare il trattamento;
- Predisporre una visita oftalmologica prima di iniziare il trattamento con GILENYA per i pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.
- Un risultato negativo al test di gravidanza deve essere confermato prima di iniziare il trattamento.

Fino a 6 ore dopo la prima dose

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

Dalla 6^a all'8^a ora dopo la prima dose

- Se, al termine delle 6 ore, la frequenza cardiaca raggiunge il valore minimo dopo la somministrazione della prima dose, prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca almeno per altre 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenti nuovamente.
- Raccomandazioni per la ripresa della terapia con GILENYA dopo interruzione del trattamento:
Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento dopo la prima dose quando il trattamento viene interrotto per:
 - Uno o più giorni durante le prime 2 settimane di trattamento;
 - Più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento;
 - Più di 2 settimane dopo almeno 1 mese di trattamento.
 - Raccomandazioni per il monitoraggio sino al mattino successivo dopo la prima dose (o nel caso in cui si riprende il trattamento dopo interruzione ed è richiesto il monitoraggio come dopo la prima dose):

- Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura ospedaliera almeno sino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti che richiedono un intervento farmacologico durante il monitoraggio all'inizio o alla ripresa del trattamento. Dopo la somministrazione della seconda dose di GILENYA ripetere quanto previsto per il monitoraggio dopo la prima dose;
- Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura ospedaliera almeno sino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti:
 - con blocco atrio-ventricolare di terzo grado che si verifica in qualsiasi momento;
 - che al termine delle 6 ore presentano:
 - a. frequenza cardiaca <45 bpm, <55 bpm nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o <60 bpm nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 anni e meno di 12 anni di età;
 - b. blocco atrio-ventricolare di secondo grado di nuova insorgenza o di grado superiore;
 - c. intervallo QTc \geq 500 msec.
- GILENYA è controindicato nei pazienti con:
 - Sindrome da immunodeficienza diagnosticata;
 - Pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli correntemente trattati con terapie immunosoppressive o quelli immunocompromessi da terapie precedenti);
 - Infezioni attive gravi, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi);
 - Tumori maligni in fase attiva diagnosticati;
 - Severa compromissione epatica (Child-Pugh classe C);
 - Nei precedenti 6 mesi, infarto del miocardio (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero), o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA);
 - Gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento antiaritmico con medicinali antiaritmici di classe I o classe III;
 - Blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o blocco AV di terzo grado o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker;
 - Pazienti con un intervallo QTc basale \geq 500 msec;
 - Donne in gravidanza e donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci;
 - Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- GILENYA non è raccomandato nei pazienti con:
 - blocco seno-atriale;
 - prolungamento del tratto QTc >470 msec (donne adulte), QTc >460 msec (bambine) o >450 msec (uomini adulti e bambini);
 - storia di arresto cardiaco;
 - severa apnea;
 - storia di bradicardia sintomatica;

- storia di sincope ricorrente;
- ipertensione non controllata.

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

- GILENYA non è raccomandato in pazienti già in trattamento con medicinali che diminuiscono la frequenza cardiaca. Se si prende in considerazione di iniziare il trattamento con GILENYA in questi pazienti, i benefici attesi devono essere superiori ai rischi potenziali e si deve consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non riducano la frequenza cardiaca o, qualora non fosse possibile, per valutare un adeguato monitoraggio. Si raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.
- GILENYA riduce la conta dei linfociti ematici periferici. Si deve controllare in tutti i pazienti la conta dei linfociti periferici prima di iniziare (entro 6 mesi o dopo l'interruzione della precedente terapia) il trattamento con GILENYA e monitorarla durante il trattamento. Si deve interrompere il trattamento se la conta dei linfociti è confermata essere $<0,2 \times 10^9/L$. Si deve somministrare la dose approvata di 0,5 mg una volta al giorno (o di 0,25 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre con un peso corporeo di ≤ 40 kg) alla ripresa del trattamento con GILENYA. Non sono stati approvati altri schemi posologici.
- GILENYA ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti ad un rischio di infezione, comprese le infezioni opportunistiche che possono essere fatali, e ad aumenti del rischio di sviluppare linfomi (incluso micosi fungoide) e altri tumori maligni, in particolare quelli della pelle. La sorveglianza deve includere vigilanza per i tumori della cute e la micosi fungoide. I medici devono attentamente controllare i pazienti, specialmente quelli con condizioni concomitanti o fattori noti, come una terapia immunosoppressiva precedente. Se si sospetta questo rischio, il medico deve considerare l'interruzione del trattamento su base individuale.
- Si deve posticipare l'inizio del trattamento nei pazienti con severe infezioni in corso fino alla guarigione. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in caso di gravi infezioni. Terapie anti-neoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non devono essere somministrate in concomitanza a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario. Per lo stesso motivo, la decisione di somministrare in concomitanza trattamenti prolungati a base di corticosteroidi deve essere presa dopo attenta valutazione.
- Si raccomanda vigilanza per il carcinoma basocellulare e altri tumori cutanei tra cui il melanoma maligno, il carcinoma a cellule squamose, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma a cellule di Merkel mediante l'esame della cute prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 6-12 mesi tenendo in considerazione il giudizio clinico. I pazienti devono rivolgersi ad un dermatologo in caso di lesioni sospette. Ai

pazienti deve essere sconsigliata l'esposizione alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA.

- Raccomandazioni specifiche in merito alle vaccinazioni per i pazienti che iniziano il trattamento con GILENYA.
 - Controllare il titolo anticorpale contro il virus varicella-zoster (VZV) nei pazienti senza storia di varicella confermata da un medico o di documentazione che attesti che sia stato effettuato un ciclo vaccinale completo contro la varicella. Se negativo, si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella e l'inizio del trattamento deve essere posticipato di 1 mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace.
- Si devono istruire i pazienti a segnalare immediatamente al medico i segni e i sintomi di infezione durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi all'interruzione del trattamento.
 - Si deve sottoporre il paziente con sintomi e segni compatibili con encefalite, meningite o meningoencefalite ad una tempestiva valutazione diagnostica; se diagnosticate, deve essere iniziato un trattamento appropriato.
 - Casi gravi, a rischio di vita e talvolta fatali di encefalite, meningite e meningoencefalite causati da virus herpes simplex (HSV) e da VZV si sono verificati durante il trattamento con GILENYA.
 - Segnalazioni di meningite criptococcica (talvolta fatale) sono state ricevute dopo circa 2-3 anni di trattamento, sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota.
 - Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) si sono verificati dopo circa 2-3 anni di trattamento in monoterapia sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota.
I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o a riscontri da RM indicativi di PML. In caso di sospetta PML, si deve sospendere il trattamento con GILENYA fino a quando la PML non sia stata esclusa.
 - Nell'esperienza postmarketing è stata riportata infezione da papilloma virus umano (HPV), inclusi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV. Si raccomanda ai pazienti lo screening per il cancro, incluso il Pap test, e la vaccinazione contro i tumori correlati a HPV, come da standard di cura.
- Si deve considerare una valutazione oftalmologica completa:
 - 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia con GILENYA per identificare precocemente i disturbi visivi dovuti all'edema maculare causato dal medicinale;
 - durante il trattamento con GILENYA nei pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.

- GILENYA è teratogenico. È controindicato in donne in età fertile (incluse le adolescenti) che non usano misure contraccettive efficaci e in donne in gravidanza.
 - Un risultato negativo al test di gravidanza deve essere confermato prima di iniziare il trattamento e deve essere ripetuto ad intervalli appropriati.
 - Le donne in età fertile, comprese le adolescenti, i loro genitori (o legali rappresentanti) e le persone che assistono la paziente devono essere istruite al riguardo prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari sui gravi rischi di GILENYA per il feto e devono ricevere il promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza.
 - Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante la terapia e per due mesi dopo l'interruzione del trattamento.
 - Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza. Se una donna inizia una gravidanza mentre è in trattamento, GILENYA deve essere interrotto. Quando si interrompe la terapia con GILENYA per una gravidanza o per pianificare una gravidanza, si deve prendere in considerazione il possibile ritorno dell'attività della malattia. Deve essere fornita consulenza medica sul rischio di effetti dannosi per il feto associato con il trattamento con GILENYA e devono essere effettuati esami ecografici.
 - Il trattamento con GILENYA deve essere interrotto 2 mesi prima di pianificare una gravidanza.
 - I medici sono incoraggiati ad arruolare le pazienti in gravidanza nel registro delle gravidanze di GILENYA o le stesse donne in gravidanza possono registrarsi autonomamente.
- Sono stati riportati alcuni casi di insufficienza epatica acuta che hanno richiesto il trapianto di fegato e di danno epatico clinicamente significativo. Pertanto, la funzionalità epatica deve essere controllata attentamente.
 - Prima dell'inizio del trattamento, devono essere disponibili analisi recenti (cioè effettuate nei 6 mesi precedenti) dei livelli delle transaminasi e della bilirubina;
 - Durante il trattamento, in assenza di sintomi clinici, i livelli delle transaminasi epatiche e della bilirubina sierica devono essere controllati dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento e in seguito periodicamente fino a 2 mesi dopo l'interruzione di Gilenya;
 - Durante il trattamento, in assenza di sintomi clinici, se i livelli di transaminasi epatiche sono maggiori di 3 volte ma minori di 5 volte il limite superiore di normalità (ULN) senza incremento della bilirubina sierica, si deve predisporre un più frequente monitoraggio, comprese le misurazioni di bilirubina sierica e della fosfatasi alcalina (ALP) per determinare se si verificano ulteriori aumenti e per discernere se è

presente un'eziologia alternativa della disfunzione epatica. Se i livelli di transaminasi epatiche sono almeno 5 volte l'ULN o almeno 3 volte l'ULN associati a un qualsiasi aumento della bilirubina sierica, il trattamento con GILENYA deve essere interrotto. Si deve continuare il monitoraggio epatico. Se i livelli sierici ritornano nella norma (anche nel caso sia stata identificata una causa alternativa della disfunzione epatica), il trattamento con GILENYA può essere ripreso sulla base di una attenta valutazione beneficio-rischio del paziente.

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

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

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

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

Guida per il paziente / genitore / persona che assiste il paziente

La guida per il paziente/genitore/ persona che assiste il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Cos'è GILENYA e a cosa serve;
- Che cos'è la sclerosi multipla;
- I pazienti devono leggere attentamente il foglio illustrativo prima di iniziare il trattamento e devono conservarlo nel caso debbano ancora farvi riferimento durante il trattamento;
- Importanza di segnalare le reazioni avverse;
- I pazienti devono avere un elettrocardiogramma e una misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose di GILENYA;
- La frequenza cardiaca deve essere monitorata per 6 o più ore dopo la somministrazione della prima dose di GILENYA, compresi controlli ad ogni ora del battito e della pressione arteriosa. Durante le prime 6 ore i pazienti possono essere sottoposti ad un monitoraggio elettrocardiografico continuo. Un elettrocardiogramma deve essere eseguito al termine delle 6 ore e, in alcuni casi, il monitoraggio può richiedere la permanenza in ospedale sino al mattino successivo;
- I pazienti devono rivolgersi al medico in caso di interruzione del trattamento in quanto, a seconda della durata dell'interruzione e della durata del trattamento (tempo trascorso tra l'inizio del trattamento e la sua interruzione), può essere necessario ripetere il monitoraggio come previsto dopo la prima dose di GILENYA;
- I pazienti devono segnalare immediatamente i sintomi di una bassa frequenza cardiaca (come capogiri, vertigini, nausea o palpitazioni) dopo la somministrazione della prima dose di GILENYA;
- GILENYA non è raccomandato in pazienti con malattia cardiaca o in pazienti che sono già in trattamento con medicinali che diminuiscono la frequenza cardiaca, e questi pazienti devono informare ogni medico con cui entrano in contatto di essere in trattamento con GILENYA;
- Segni e i sintomi di infezione che devono essere immediatamente segnalati al medico prescrittore durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi alla fine del trattamento, inclusi i seguenti:
 - Mal di testa accompagnato da rigidità del collo, sensibilità alla luce, febbre, sintomi di tipo influenzale, nausea, eruzione, herpes zoster e/o confusione o convulsioni (crisi) (questi possono essere sintomi di meningite e/o encefalite causate da un'infezione fungina o virale);
 - Sintomi come debolezza, disturbi della vista o nuovi sintomi o peggioramento dei sintomi della SM (questi possono essere sintomi di leucoencefalopatia multifocale progressiva [PML]).
- La necessità di sottoporsi allo screening per il cancro, incluso il Pap test, e alla vaccinazione contro il cancro correlato a HPV, come da standard di cura, sarà valutata dal medico prescrittore;
- Qualsiasi sintomo di disturbo visivo deve essere riportato immediatamente al medico prescrittore durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi alla fine del trattamento;
- GILENYA è teratogenico. Le donne in età fertile, incluse le adolescenti, devono:

- essere regolarmente informate prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari dal medico sui gravi rischi di GILENYA per il feto e sulla controindicazione in donne in gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, facilitate dal promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza;
- avere un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con GILENYA;
- usare misure contraccettive efficaci durante la terapia con GILENYA e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento;
- segnalare immediatamente al medico prescrittore qualsiasi gravidanza (voluta o non voluta) che si verifica durante la terapia con GILENYA e fino a due mesi successivi all'interruzione del trattamento con GILENYA;
- Prima di iniziare il trattamento, si deve effettuare un esame della funzionalità epatica; si deve effettuare il monitoraggio della funzionalità epatica dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con GILENYA e in seguito periodicamente, fino a 2 mesi dopo l'interruzione di Gilenya. I pazienti devono informare il proprio medico se notano colorito giallo della pelle o della parte bianca degli occhi, urine esageratamente scure, dolore alla parte destra della zona dello stomaco, stanchezza, sensazione insolita di inappetenza o nausea inspiegabile e vomito in quanto questi possono essere segni di danno epatico;
- Sono stati segnalati tumori della pelle in pazienti con sclerosi multipla trattati con GILENYA. I pazienti devono informare subito il medico se si nota la comparsa di qualunque nodulo cutaneo (es. nodulo lucido e perlaceo), macchia o piaga aperta che non guarisce nell'arco di qualche settimana. Sintomi di tumore della pelle possono includere escrescenze anomale o modifiche del tessuto cutaneo (es. nei insoliti) con cambiamento di colore, spessore o dimensione nel tempo;
- Possono verificarsi crisi convulsive. Informi il medico se ha una storia pregressa o una storia familiare di epilessia;
- L'interruzione della terapia con GILENYA può portare al ritorno dell'attività della malattia. Il medico prescrittore deciderà se e come il paziente deve essere controllato dopo la sospensione del trattamento con GILENYA.

In particolare per i pazienti pediatrici:

Si devono considerare le seguenti indicazioni:

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

- Guida per il monitoraggio delle crisi convulsive.

Promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza

Il promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- GILENYA è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.
- I medici forniranno consulenza prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari in merito al rischio teratogeno di GILENYA e alle azioni necessarie per minimizzare tale rischio.
- Le pazienti devono usare misure contraccettive efficaci durante l'assunzione di GILENYA.
- Deve essere eseguito un test di gravidanza e il medico deve verificare il risultato negativo prima di iniziare il trattamento. Il test deve essere ripetuto a intervalli appropriati.
- Le pazienti saranno informate dal loro medico sulla necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2 mesi dopo la sua interruzione.
- I medici forniranno consulenza in caso di gravidanza e valutazione dell'esito di ogni gravidanza.
- Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza. Se una donna inizia una gravidanza o desidera avviarla, il trattamento con GILENYA deve essere interrotto.
- I pazienti devono informare immediatamente il loro medico se vi è un peggioramento della sclerosi multipla dopo l'interruzione del trattamento con GILENYA.
- Le donne esposte a GILENYA durante la gravidanza sono incoraggiate ad aderire al registro delle gravidanze che monitora gli esiti delle gravidanze.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - centri sclerosi multipla individuati dalle regioni (RRL).