



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 Aprile 2012

EMA/254587/2012  
EMA/H/C/002202/A20/0008

### **Documento di domande e risposte sulla revisione di Gilenya**

(Esito di un procedimento ai sensi dell'Articolo 20 del Regolamento(CE) No 726/2004)

Il 19 Aprile 2012 l'Agenzia Europea per i Medicinali ha concluso una revisione su Gilenya, a seguito del verificarsi di casi di morte e di eventi cardiovascolari (disturbi legati al cuore e ai vasi sanguigni) in pazienti che avevano recentemente iniziato il trattamento con il medicinale. Il Comitato per i Prodotti Medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) ha concluso che i benefici di Gilenya continuano a superare i rischi, ma raccomanda alcune modifiche alle informazioni del prodotto per rafforzare le avvertenze e assicurare uno stretto monitoraggio di tutti i pazienti dopo l'assunzione della prima dose.

#### ***Cos'è Gilenya?***

Gilenya è un medicinale utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla molto attiva (SM).

SM è una malattia del sistema nervoso, in cui l'infiammazione distrugge la guaina protettiva che circonda le cellule nervose. Gilenya è utilizzata per il trattamento della SM definita "recidivante-remittente", quando i pazienti hanno attacchi acuti (recidive) tra periodi caratterizzati da riduzione dei sintomi (remissioni). E' utilizzato in pazienti che non hanno risposto al trattamento con interferone beta ( un altro tipo di farmaco utilizzato nella SM) o la cui malattia è severa e peggiora rapidamente. Gilenya è disponibile in capsule. E' l'unico medicinale modificante la malattia disponibile in formulazione orale.

La sostanza attiva presente in Gilenya, fingolimod, blocca l'azione di un recettore denominato "recettore sfingosina-1-fosfato" delle cellule T (un tipo di cellule immunitarie coinvolte nell'infiammazione). Questo arresta il movimento delle cellule T dai linfonodi al cervello e al midollo spinale limitando così il danno alle cellule nervose.

Gilenya è autorizzato nell'Unione Europea (UE) dal Marzo 2011 ed è stato commercializzato in 16 Stati membri dell'UE così come in Norvegia. In totale più di 30000 pazienti hanno ricevuto Gilenya in tutto il mondo.

### ***Quali dati sono stati revisionati dal CHMP?***

Il CHMP ha revisionato i dati di sicurezza disponibili provenienti dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing, inclusi i dati relativi ai disturbi cardiovascolari conseguenti la somministrazione della prima dose di Gilenya.

Il Comitato ha inoltre osservato le circostanze riguardanti i casi di morte. In totale i 15 casi di morte improvvisa o inspiegabile di pazienti in trattamento con Gilenya sono stati valutati dal Comitato. La maggior parte delle morti e dei problemi cardiovascolari si era verificato in pazienti con storia di problemi cardiovascolari e/o che assumevano altri farmaci.

Tuttavia, i dati esaminati non sono stati sufficienti a stabilire se il trattamento con Gilenya possa essere considerato la causa delle morti.

### ***Quali sono le conclusioni del CHMP?***

Il CHMP ritiene che vi è chiara evidenza dei benefici di Gilenya nelle sclerosi multipla recidivante-remittente. Tuttavia, considerando che alcuni pazienti hanno un aumentato rischio di problemi cardiovascolari, in particolare quelli con storia di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare (problemi con l'afflusso di sangue al cervello), e quelli che assumono altri medicinali per abbassare la frequenza cardiaca, il Comitato ha concluso che Gilenya non è raccomandato in questo tipo di pazienti.

Tuttavia, se il trattamento è comunque considerato necessario, si raccomanda la consulenza di un cardiologo e un monitoraggio prolungato, per almeno una notte, dopo l'assunzione della prima dose.

Il CHMP ha inoltre osservato che il massimo effetto di Gilenya sulla diminuzione della frequenza cardiaca si manifesta nella maggior parte dei pazienti entro sei ore dalla prima assunzione del farmaco e che tale diminuzione può essere risolta, se necessario, somministrando atropina o isoprenalina.

Pertanto, il Comitato ha raccomandato che le informazioni del prodotto siano modificate per rafforzare ulteriormente le avvertenze sugli effetti cardiovascolari del farmaco e per assicurare uno stretto monitoraggio di tutti i pazienti, in particolare durante le sei ore successive la prima dose. Inoltre, se i pazienti sviluppano qualsiasi problema cardiaco clinicamente rilevante durante le sei ore di monitoraggio, quest'ultimo deve essere prolungato per almeno tutta la notte.

Dalla valutazione dei dati attualmente disponibili e dalla discussione scientifica del Comitato, il CHMP ha concluso che il rapporto beneficio/rischio di Gilenya rimane positivo. A livello nazionale una comunicazione sarà distribuita ai medici per informarli dei cambiamenti nell'uso di Gilenya. Di seguito sono riportate le informazioni per i medici e i pazienti.

### ***Quali sono le raccomandazioni per i pazienti?***

- I pazienti devono essere informati di riportare ai loro medici, non appena possibile, qualsiasi sintomo che potrebbe suggerire un problema cardiaco (dolore toracico, nausea, palpitazioni, debolezza, vertigini).
- I pazienti che hanno qualsiasi dubbio, devono parlarne con il medico.

### ***Quali sono le raccomandazioni per i prescrittori?***

- Il trattamento con Gilenya non è raccomandato:
  - in pazienti con una storia di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare. Tuttavia, se il trattamento con Gilenya è considerato necessario, deve essere richiesta una consulenza cardiologica per stabilire l'adeguato monitoraggio cardiaco per questi pazienti all'inizio del trattamento. Il monitoraggio deve essere almeno per una notte;
  - in pazienti che assumono alcuni farmaci antiaritmici (farmaci utilizzati per ristabilire il ritmo cardiaco);
  - in pazienti che assumono alcuni medicinali per abbassare la frequenza cardiaca. Tuttavia se il trattamento con Gilenya è considerato necessario, deve essere richiesta una consulenza cardiologica per valutare se questi pazienti devono passare ad un trattamento differente che non abbassi la frequenza cardiaca, o se essi devono essere sottoposti a continuo monitoraggio ECG per la notte successiva la prima dose.
- Quando si inizia il trattamento con Gilenya, i medici devono:
  - Prima della prima dose, misurare la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca ed effettuare un ECG.
  - Dopo la prima dose misurare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca ogni ora per sei ore.
- I Medici devono monitorare continuamente la funzionalità cardiaca con ECG per sei ore dopo la prima dose.
- I medici devono prolungare il monitoraggio oltre le sei ore se:
  - alla fine del periodo di osservazione di sei ore, la frequenza cardiaca è al suo valore minimo dall'assunzione della prima. In questo caso , il monitoraggio deve essere prolungato per almeno alter due ore e fino a quando la frequenza cardiaca aumenti nuovamente;
  - i pazienti sviluppano qualsiasi problema cardiaco clinicamente rilevante ( come bradicardia, o blocco atrioventricolare). In tal caso, i medici devono prolungare il monitoraggio per almeno tutta la notte e fino alla risoluzione dei disturbi.

Una decisione della Commissione Europea questa opinione sarà rilasciata nei tempi dovuti.