



**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**

UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

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

Visto l'art. 48 del D.L. 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, 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;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

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" ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

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) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, 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 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;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistrutto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi 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 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

Vista la determina direttoriale n. DG/1849/2019 del 12 dicembre 2019 con la quale sono stati confermati tutti i provvedimenti di delega tra cui la sopracitata determinazione n. 2037 del 19 dicembre 2018, conferita alla dott.ssa Giuseppa Pistrutto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determinazione direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della

Legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 febbraio 2020 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 gennaio al 31 gennaio 2020 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

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 11 – 13 marzo 2020;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 28/04/2020 (protocollo MGR/0047532/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale MAYZENT (siponimod);

DETERMINA

Le confezioni del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- MAYZENT

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate 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 D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente 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 12, comma 5-ter, del D.L. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

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

Roma, 04/05/2020

Il Dirigente
(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)

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 un'eventuale 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.

Farmaco di nuova registrazione

MAYZENT

Codice ATC - Principio Attivo: L04AA42 - Siponimod

Titolare: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED

Cod. Procedura EMEA/H/C/004712/0000

GUUE 28/02/2020



Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Mayzent è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento con siponimod deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla.

Prima di iniziare il trattamento, è necessario determinare il genotipo di CYP2C9 dei pazienti con lo scopo di stabilire il loro stato di metabolizzatore per il CYP2C9 (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*3*3, siponimod non deve essere utilizzato (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg, assunta una volta al giorno (quattro compresse da 0,25 mg) (vedere paragrafi 4.4 e

5.2).

La dose di mantenimento raccomandata di siponimod in tutti gli altri pazienti con genotipo CYP2C9 è di 2 mg.

Mayzent è assunto una volta al giorno.

Uso orale. Siponimod può essere assunto con o senza cibo.

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con acqua.

Confezioni autorizzate:

EU/1/19/1414/001 AIC:048440010 /E In base 32: 1G68QB
0,25 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PA/ALU/PVC/ALU) -
CONFEZIONE PER LA TITOLAZIONE: 12 COMPRESSE

EU/1/19/1414/002 AIC:048440022 /E In base 32: 1G68QQ
0,25 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PA/ALU/PVC/ALU) -
120 COMPRESSE

EU/1/19/1414/003 AIC:048440034 /E In base 32: 1G68R2
2 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PA/ALU/PVC/ALU) - 28
COMPRESSE

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 Mayzent il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ciascuno Stato Membro deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascuno Stato Membro dove Mayzent è commercializzato, tutti i medici che intendono prescrivere Mayzent ricevano un pacchetto informativo per il medico aggiornato comprendente:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- checklist per il medico da considerare prima di prescrivere Mayzent;
- guida per il paziente/caregiver che deve essere consegnata a tutti i pazienti;
- scheda promemoria sulla gravidanza per le donne in età fertile.

Checklist per il medico:

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

· Potenziali implicazioni di sicurezza a lungo termine nei metabolizzatori lenti del CYP2C9:

- eseguire la genotipizzazione per CYP2C9 prima dell'inizio del trattamento per determinare la dose di mantenimento di siponimod. Il test richiede un campione di DNA ottenuto dal sangue o dalla saliva (tampone buccale). Il test identifica due varianti alleliche per CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) e CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Entrambi sono polimorfismi di un singolo nucleotide. Questa genotipizzazione può essere eseguita utilizzando un metodo di sequenziamento Sanger o metodi di analisi basati sulla PCR. Per ulteriori chiarimenti, fare riferimento al laboratorio locale.

- Non prescrivere siponimod in pazienti omozigoti per CYP2C9*3*3.

- Aggiustare la dose di mantenimento a 1 mg in pazienti con genotipi CYP2C9*2*3 o *1*3.

· Bradipatia (inclusi difetti di conduzione) durante l'inizio del trattamento:

- iniziare il trattamento con una confezione di titolazione della durata di 5 giorni. Iniziare il trattamento con 0,25 mg al giorno 1, titolato fino alla dose di mantenimento di 2 mg o 1 mg al giorno 6 in base allo stato di metabolizzatore del CYP2C9.

- Se si dimentica una dose di titolazione un giorno durante i primi 6 giorni di trattamento, il trattamento deve essere iniziato nuovamente con una nuova confezione di titolazione.

- Se la dose di mantenimento viene interrotta per 4 o più dosi giornaliere consecutive, il trattamento deve essere iniziato nuovamente con una nuova confezione di titolazione.

- Controlli richiesti all'inizio del trattamento:

Prima di iniziare il trattamento:

- eseguire controllo dei parametri vitali e un elettrocardiogramma (ECG) basale prima

della prima dose di siponimod nei pazienti con bradicardia sinusale (frequenza cardiaca [FC] < 55 bpm), storia di blocco AV di primo o secondo grado [Mobitz tipo I], o storia di infarto miocardico o insufficienza cardiaca (pazienti in classe I e II secondo la classificazione NYHA).

Fino a 6 ore dopo la prima dose:

- monitorare i pazienti con bradicardia sinusale (frequenza cardiaca < 55 bpm) storia di blocco AV di primo o secondo grado [Mobitz tipo I] o con storia di infarto miocardico o insufficienza cardiaca (pazienti con classe NYHA I e II) per un periodo di 6 ore dopo la prima dose di siponimod per individuare segni e sintomi di bradicardia ed eseguire un ECG alla fine del periodo di monitoraggio di 6 ore.
- Se necessario, la riduzione della frequenza cardiaca indotta da siponimod può essere risolta da dosi parenterali di atropina o isoprenalina.

Osservazione estesa (>6 ore dopo la prima dose):

- se, al termine delle 6 ore di osservazione, 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 aumenterà di nuovo.
- Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura medica almeno fino 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 siponimod, ripetere quanto previsto per il monitoraggio della prima dose.
- Occorre iniziare una gestione appropriata e continuare l'osservazione fino a che i sintomi/valori non si saranno normalizzati se si osservano i seguenti eventi:
 - a) blocco AV di terzo grado di nuova insorgenza che si verifichi in qualsiasi momento
 - b) se alla 6a ora l'ECG mostra: blocco AV di secondo grado o superiore di nuova insorgenza, o intervallo QTc ≥ 500 msecSe è richiesto il trattamento farmacologico, si deve continuare il monitoraggio fino al mattino successivo e si deve ripetere il monitoraggio di 6 ore dopo la seconda dose.

· Mayzent è controindicato in:

· pazienti che, nei 6 mesi precedenti, siano stati colpiti da infarto miocardico, angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero), o insufficienza cardiaca con classe NYHA III/IV.

· Pazienti con una storia di blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II, blocco AV di terzo grado, blocco seno-atriale o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker.

- Mayzent non è raccomandato in:

· pazienti che presentano le condizioni riportate di seguito. Si deve prendere in considerazione il trattamento con siponimod in questi pazienti solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali e si deve consultare un cardiologo per definire il monitoraggio

adeguato. Si raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno fino al mattino successivo

- Prolungamento del tratto QTc>500 msec
- Apnea notturna severa non trattata
- Storia di bradicardia sintomatica
- Storia di sincope ricorrente
- Ipertensione non controllata
- Trattamento concomitante con medicinali anti-aritmici di classe Ia (es.chinidina, procainamide) o di classe III, calcio antagonisti (come verapamil, diltiazem) e altri medicinali (es. ivabradina o digossina) che hanno un effetto di riduzione della frequenza cardiaca noto

· Infezioni, comprese riattivazione della varicella zoster, riattivazione di altre infezioni virali, PML e altre infezioni opportunistiche rare:

· esiste un aumento del rischio di infezioni, comprese infezioni gravi, nei pazienti trattati con siponimod.

· Prima di iniziare il trattamento, deve essere disponibile un emocromo completo recente (CBC) (effettuato nei 6 mesi precedenti o dopo l'interruzione della terapia precedente). Si raccomanda anche di eseguire valutazioni periodiche della CBC durante il trattamento.

· Prima di iniziare il trattamento con siponimod, verificare la presenza di anticorpi contro il virus della varicella zoster (VZV) nei pazienti senza storia di varicella confermata da un medico o senza documentazione che attesti che è stato effettuato un ciclo completo di vaccinazione contro VZV. In caso di esito negativo, si raccomanda la vaccinazione mentre il trattamento con siponimod deve essere posticipato di 1 mese in modo da raggiungere il pieno effetto della vaccinazione

-Siponimod è controindicato in pazienti con sindrome da immunodeficienza.

· Siponimod è controindicato in pazienti con storia di leucoencefalopatia progressiva multifocale o meningite criptococcica.

· Non iniziare il trattamento con siponimod in pazienti con infezione attiva severa fino a quando l'infezione non sarà risolta.

· Usare cautela quando si somministra un trattamento concomitante con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive (inclusi corticosteroidi) a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario.

· I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente al proprio medico segni e sintomi di infezioni che dovessero insorgere durante il trattamento con siponimod e fino a un mese dopo il trattamento con siponimod.

· Monitorare attentamente i pazienti per individuare segni e sintomi di infezioni che dovessero insorgere durante il trattamento con siponimod e dopo il trattamento con siponimod:

· è stato riportato un caso di meningite criptococcica (CM) con siponimod. Si deve effettuare una tempestiva valutazione diagnostica in pazienti che presentano segni e sintomi compatibili con la meningite criptococcica; se diagnosticata, si deve iniziare un trattamento appropriato. Il trattamento con siponimod deve essere sospeso fino a quando la CM non sarà stata esclusa.

· Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) sono stati riportati con un altro modulatore del recettore della sfingosina 1 fosfato (S1P). I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o a evidenze di RM indicative di PML. Se si sospetta la PML, il

trattamento deve essere sospeso fino a quando la PML non sarà stata esclusa.

· Edema maculare:

- in pazienti con storia di diabete mellito, uveite o patologie retiniche sottostanti/concomitanti, effettuare una valutazione oftalmologica prima di iniziare la terapia ed eseguire valutazioni di follow-up durante la terapia stessa.
- Si raccomanda una valutazione oftalmologica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento con siponimod.
- Fornire indicazioni al paziente affinché segnali l'insorgenza di disturbi visivi in qualsiasi momento durante la terapia con siponimod.
- Non iniziare il trattamento con siponimod in pazienti con edema maculare fino a quando non sarà risolto

· Tossicità riproduttiva:

- siponimod è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Informare le donne dei potenziali rischi gravi per il feto se siponimod viene usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di siponimod.
- Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, è necessario effettuare un test di gravidanza che abbia un risultato negativo.
- Prima dell'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli regolari, alle donne in età fertile deve essere fornita consulenza medica sui gravi rischi per il feto derivanti dall'assunzione di siponimod, utilizzando anche la scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza.
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento con siponimod.
- Siponimod deve essere interrotto almeno 10 giorni prima di pianificare una gravidanza. Quando si interrompe siponimod per pianificare una gravidanza, si deve prendere in considerazione il possibile ritorno dell'attività della malattia.
- Fornire consulenza medica alla paziente in caso di gravidanza involontaria.
- Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento con siponimod, il trattamento deve essere interrotto. Le donne in gravidanza devono essere informate dei potenziali rischi gravi per il feto e devono essere eseguiti esami ecografici.
- In caso di gravidanza durante il trattamento o nei 10 giorni successivi all'interruzione del trattamento con siponimod, si prega di segnalare l'evento a Novartis chiamando [inserire il numero locale] o visitando [inserire l'URL], indipendentemente dall'osservazione di esiti avversi.
- Novartis ha messo in atto un programma intensivo di monitoraggio degli esiti della gravidanza (PRIM), che consiste in un registro basato su attività approfondite di followup per raccogliere informazioni sulla gravidanza in pazienti esposte a siponimod immediatamente prima della gravidanza o durante la stessa e sugli esiti nei bambini nei 12 mesi dopo il parto.

· Altri promemoria:

- effettuare esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento con siponimod. Se i pazienti sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica durante

il trattamento con siponimod, richiedere un controllo degli enzimi epatici. Interrompere il trattamento se viene confermato un significativo danno epatico. Siponimod è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C).

- Fare attenzione ai tumori maligni della pelle durante il trattamento con siponimod. I pazienti trattati con siponimod devono essere messi in guardia dall'esposizione alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA. Siponimod è controindicato in pazienti con tumori maligni attivi.
- Se un paziente sviluppa un qualsiasi sintomo/segno neurologico o psichiatrico inatteso o un deterioramento neurologico accelerato, si deve programmare tempestivamente un esame fisico e neurologico completo e si deve prendere in considerazione l'esecuzione di una RM.
- Si deve usare cautela nei pazienti anziani con comorbidità multiple o malattia avanzata/disabilità (a causa del possibile aumento dei rischi di, per esempio, infezioni, eventi bradiaritmici durante l'inizio del trattamento).
- Se il trattamento con siponimod viene interrotto, si deve considerare la possibilità di un ritorno di elevata attività della malattia.
- Fornire ai pazienti la guida per il paziente/caregiver e la scheda promemoria sulla gravidanza per le donne in età fertile.
- Essere a conoscenza delle informazioni per la prescrizione di Mayzent.

Guida per il paziente/caregiver:

La guida per il paziente/caregiver deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- cos'è Mayzent e come agisce.
- Cos'è la sclerosi multipla.
- I pazienti devono leggere attentamente il foglio illustrativo prima di iniziare il trattamento e devono conservarlo nel caso abbiano ancora bisogno di farvi riferimento durante il trattamento.
- L'importanza di segnalare le reazioni avverse.
- Prima di iniziare il trattamento, viene prelevato un campione di DNA dal sangue o dalla saliva (tampone buccale) per determinare il genotipo del CYP2C9 necessario per stabilire il dosaggio appropriato di siponimod. In alcuni casi il paziente può non ricevere il trattamento con siponimod a causa di uno specifico stato del genotipo CYP2C9.
- I pazienti devono sottoporsi alla vaccinazione contro la varicella 1 mese prima dell'inizio del trattamento con siponimod, se il paziente non è protetto contro il virus.
- Siponimod non è raccomandato nei pazienti con malattie cardiache o che assumono medicinali concomitanti noti per ridurre la frequenza cardiaca. I pazienti devono comunicare a qualsiasi medico che li visita che sono in trattamento con siponimod.
- Per i pazienti con determinati problemi cardiaci, sarà necessario eseguire un ECG prima dell'inizio del trattamento con siponimod. Necessità di un periodo di osservazione (che includa un monitoraggio ECG) in una clinica per 6 ore, dopo la prima dose di siponimod al giorno 1, se il paziente ha problemi cardiaci. Informare che può essere necessario estendere il monitoraggio fino al mattino successivo se il paziente manifesta sintomi durante le prime 6 ore.
- I pazienti devono segnalare immediatamente i sintomi che indichino una bassa frequenza

cardiaca (come capogiri, vertigini, nausea o palpitazioni) dopo la prima dose di siponimod e durante il periodo di titolazione.

- Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono fornire un emocromo recente.
- Segni e sintomi di infezione durante e fino a un mese dopo il trattamento con siponimod necessitano di essere segnalati immediatamente al medico.
- I pazienti devono segnalare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di compromissione della vista durante e fino a un mese dopo la fine del trattamento con siponimod.
- I pazienti devono rivolgersi al medico se dimenticano di assumere una dose durante i primi 6 giorni di trattamento o per 4 o più giorni consecutivi di titolazione dopo l'inizio del trattamento con siponimod. Il trattamento deve essere iniziato nuovamente con una nuova confezione di titolazione.
- Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati esami di funzionalità epatica, che devono essere ripetuti se si manifestano sintomi indicativi di disfunzione epatica.
- I pazienti devono segnalare al proprio medico qualsiasi sintomo/segno neurologico o psichiatrico inatteso (come insorgenza improvvisa di cefalea di severa intensità, confusione, crisi epilettiche e alterazioni della vista) o deterioramento neurologico accelerato.
- A causa del potenziale rischio teratogeno di siponimod, le donne in età fertile devono:
 - essere informate dal medico prima dell'inizio del trattamento e successivamente in modo regolare sui gravi rischi di siponimod per il feto e sulla controindicazione nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, utilizzando anche la scheda promemoria sulla gravidanza.
 - Disporre di un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con siponimod, test che dovrà essere ripetuto a intervalli appropriati.
 - Utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento, per evitare una gravidanza a causa del potenziale rischio di danni al nascituro.
 - Segnalare immediatamente al medico prescrittore l'inizio di un'eventuale gravidanza (intenzionale o non intenzionale) durante il trattamento e fino a 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento con siponimod.
 - I pazienti devono essere informati sul rischio di tumori cutanei maligni durante il trattamento con siponimod e devono essere messi in guardia dall'esposizione alla luce solare senza protezione. Inoltre questi pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA.
 - Dopo l'interruzione del trattamento con Mayzent, i pazienti devono informare il medico immediatamente se i sintomi della malattia sono peggiorati (es. debolezza o alterazioni della vista) o se osservano un qualsiasi nuovo sintomo.
 - Dati di contatto del medico che prescrive siponimod.

Scheda promemoria sulla gravidanza per le donne in età fertile:

La scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- siponimod 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 in modo regolare sui potenziali rischi teratogeni di siponimod e sulle azioni richieste per

minimizzare questi rischi.

- Le pazienti saranno informate dal proprio medico sulla necessità di una contraccezione efficace durante il trattamento e fino a 10 giorni dopo la sua interruzione.
- Prima di iniziare il trattamento, deve essere effettuato un test di gravidanza e deve essere verificato dal medico l'esito negativo. Il test deve essere ripetuto a intervalli appropriati.
- Le pazienti devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con siponimod.
- Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza. Se una donna inizia o intende iniziare una gravidanza, siponimod deve essere interrotto. Deve essere mantenuta una contraccezione efficace per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento con siponimod.
- I medici forniranno una consulenza in caso di gravidanza e una valutazione degli esiti di qualsiasi gravidanza.
- Le pazienti devono informare immediatamente il proprio medico se vi è un peggioramento della sclerosi multipla dopo l'interruzione del trattamento con siponimod.
- Le donne esposte a siponimod durante la gravidanza sono incoraggiate ad aderire al programma di monitoraggio delle gravidanze (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM) che monitora gli esiti delle gravidanze.
- Qualora durante il trattamento con siponimod o nei 10 giorni successivi all'interruzione dello stesso dovesse verificarsi una gravidanza, l'evento deve essere immediatamente segnalato al medico o a Novartis chiamando [inserire il numero locale] o visitando [inserire l'URL], indipendentemente dall'osservazione di esiti avversi.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione da parte dei centri specialistici per la sclerosi multipla individuati dalle Regioni (RNRL).