

ALLEGATO

**CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE CHE DEVONO ESSERE IMPLEMENTATE IN CIASCUN
STATO MEMBRO**

Condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale che devono essere implementate in ciascun Stato Membro

Gli Stati Membri devono concordare con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la versione finale del materiale educativo prima della commercializzazione nel proprio territorio.

Gli Stati membri devono assicurare, prima e durante la commercializzazione, che il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio fornisca a tutti i medici che intendono prescrivere GILENYA un pacchetto aggiornato contenente i seguenti elementi:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Una checklist per il medico da utilizzare prima della prescrizione di GILENYA
- Informazioni sul registro delle gravidanze che si verificano nelle pazienti esposte a fingolimod (*Fingolimod Pregnancy Exposure Registry*)
- Promemoria per il paziente

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 (o nel caso in cui l'ultima dose di GILENYA sia stata somministrata da più di due settimane).
 - Misurare la pressione arteriosa prima della prima dose di GILENYA (o nel caso in cui l'ultima dose di GILENYA sia stata somministrata da più di due settimane).
 - Eseguire un esame della funzionalità epatica 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.

Fino a 6 ore dopo la prima dose (o nel caso in cui l'ultima dose di GILENYA sia stata somministrata da più di due settimane)

- 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 (o nel caso in cui l'ultima dose di GILENYA sia stata somministrata da più di due settimane)

- 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 il monitoraggio sino al mattino successivo dopo la prima dose (o nel caso in cui l'ultima dose di GILENYA sia stata somministrata da più di due settimane).

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 del trattamento.
- con blocco atrio-ventricolare di terzo grado che si verifica in qualsiasi momento.
- che al termine delle 6 ore presentano:
 - frequenza cardiaca <45 bpm.

- blocco atrio-ventricolare di secondo grado di nuova insorgenza o di grado superiore.
 - intervallo QTc ≥ 500 msec.
- GILENYA non è raccomandato nei pazienti con:
 - blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o di grado superiore
 - sindrome del nodo del seno
 - blocco seno-atriale
 - prolungamento del tratto QTc >470 msec (donne) o >450 msec (uomini)
 - cardiopatia ischemica compresa angina pectoris
 - malattia cerebrovascolare
 - storia di infarto del miocardio
 - insufficienza cardiaca congestizia
 - storia di arresto cardiaco
 - grave apnea notturna
 - 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 antiaritmici di classe IA o di classe III.
 - 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. E' necessario controllare la conta dei linfociti periferici prima di iniziare il trattamento con GILENYA e monitorarla durante il trattamento.
 - GILENYA può aumentare il rischio di infezioni. Si deve posticipare l'inizio del trattamento nei pazienti con gravi infezioni in corso fino alla guarigione. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in caso di gravi infezioni. Si deve evitare il trattamento concomitante con immunosoppressori o immunomodulanti.
 - La necessità di 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.
 - Raccomandazioni specifiche in merito alle vaccinazioni per i pazienti che iniziano o sono già in trattamento con GILENYA.
 - La necessità di 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.
 - La necessità di una valutazione oftalmologica durante il trattamento con GILENYA nei pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.

- Il rischio teratogenico di GILENYA: l'importanza di evitare una gravidanza durante il trattamento con GILENYA e la necessità di assicurarsi che ci sia un risultato negativo al test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con GILENYA. Questo deve essere ripetuto ad intervalli appropriati.
- La necessità di informare le donne potenzialmente fertili del grave rischio per il feto e la raccomandazione di usare misure contraccettive efficaci durante la terapia con GILENYA e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento con GILENYA.
- La necessità di controllare la funzionalità epatica dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con GILENYA e in seguito periodicamente.
- La necessità di fornire ai pazienti il promemoria.

Il promemoria per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Un elettrocardiogramma e una misurazione della pressione arteriosa dovranno essere eseguiti prima della somministrazione della prima dose di GILENYA (o nel caso in cui siano trascorse più di due settimane dall'ultima somministrazione di GILENYA).
- La frequenza cardiaca dovrà essere monitorata per 6 o più ore dopo la somministrazione della prima dose di GILENYA (o nel caso in cui siano trascorse più di due settimane dall'ultima somministrazione 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 dovrà essere eseguito al termine delle 6 ore e in alcuni casi il monitoraggio può richiedere la permanenza in ospedale sino al mattino successivo.
- La necessità di 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. Questi pazienti devono informare ogni medico con cui entrano in contatto di essere in trattamento con GILENYA.
- La necessità di segnalare immediatamente al medico i segni e i sintomi di infezione durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi alla fine del trattamento.
- La necessità di segnalare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di disturbo visivo durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi alla fine del trattamento.
- GILENYA è teratogenico per cui le donne potenzialmente fertili devono:
 - avere un test di gravidanza negativo.
 - usare misure contraccettive efficaci durante la terapia con GILENYA e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento.
 - segnalare immediatamente al medico qualsiasi gravidanza (voluta o non voluta) che si verifica durante la terapia con GILENYA e nei due mesi successivi all'interruzione del trattamento.
- La necessità di avere a disposizione, prima di iniziare il trattamento, un esame della funzionalità epatica, e di tenerla sotto controllo dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con GILENYA e in seguito periodicamente.