

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

## **Fingolimod Dr. Reddy's 0,5 mg capsule (fingolimod)**

### **Lista de verificare a medicului prescriptor**

Aspecte importante de reținut înainte, în timpul și după tratament.

#### **Considerații în selecția pacienților cu Fingolimod Dr. Reddy's**

Fingolimod Dr. Reddy's este indicat pentru tratamentul sclerozei multiple recidivante-remitente (SMRR) foarte active la pacienții adulți și copii (vârsta  $\geq 10$  ani)<sup>1</sup>. Deși mai multe categorii de pacienți ar putea urma tratamentul, secțiunea următoare evidențiază pacienții la care Fingolimod Dr. Reddy's este contraindicat sau la care nu este recomandat.

#### **Considerații pentru inițierea tratamentului**

Fingolimod Dr. Reddy's provoacă diminuarea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate determina întârzieri ale conducerii atrioventriculare (AV), după inițierea tratamentului. Toți pacienții trebuie ținuți sub observație o perioadă de cel puțin 6 ore după inițierea tratamentului. Mai jos este o scurtă prezentare a cerințelor de monitorizare. Consultați pagina 5 pentru mai multe informații.

#### **Contraindicații**

Sindrom imunodeficient cunoscut, pacienți cu risc crescut de infecții oportuniste (inclusiv pacienți imunocompromiși), infecții active severe, infecții cronice active, tumori maligne active cunoscute, insuficiență hepatică severă, aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de Clasa Ia sau Clasa III, pacienți cu bloc AV Mobitz II de gradul doi sau bloc AV de gradul trei, sau sindromul sinusului bolnav (dacă nu poartă un pacemaker), pacienți cu interval QTc la momentul inițial  $\geq 500$  msec, pacienți care în ultimele 6 luni au avut infarct miocardic, angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitor, insuficiență cardiacă decompensată sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV New York Heart Association, femei gravide, femei cu potențial fertil (inclusiv adolescente) care nu utilizează metode contraceptive eficiente și pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## Nu este recomandat

A se lua în considerare numai după efectuarea unei analize beneficiu/risc și consultarea unui cardiolog

Bloc cardiac sino-atrial, antecedente de bradicardie simptomatică sau sincopă recurentă, prelungire semnificativă a intervalului QT<sup>2</sup>, antecedente de stop cardiac, hipertensiune necontrolată sau apnee severă în somn.

► **Este recomandată cel puțin monitorizare prelungită peste noapte**

► **Consultați un cardiolog cu privire la monitorizarea adecvată a primei doze**

Tratament concomitent cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu care scad frecvența cardiacă<sup>3</sup> sau alte substanțe care scad frecvența cardiacă<sup>4</sup>.

► **Consultați un cardiolog privind posibilitatea de a trece la un tratament cu medicamente care nu scad frecvența cardiacă**

► **Dacă nu este posibilă schimbarea medicamentului, extindeți monitorizarea cel puțin peste noapte**

<sup>1</sup>Fingolimod Dr. Reddy's este indicat ca tratament unic de modificare a traiectoriei bolii pentru scleroză multiplă recidivantă-remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste: pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a traiectoriei bolii sau pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive cu dizabilitate într-un an și una sau mai multe leziuni cu intensificarea Gadoliniumului pe RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu un RMN anterior recent.

<sup>2</sup> QTc > 470 msec (femei adulte), > 460 msec (copii și adolescenți de sex feminin) sau > 450 msec (adulți și copii și adolescenți de sex masculin).

<sup>3</sup> Include verapamil sau diltiazem.

<sup>4</sup> Include ivabradină, digoxină, anticolinesterazice sau pilocarpină

## Pașii recomandați pentru gestionarea pacienților cu Fingolimod Dr. Reddy's

Lista elementelor de verificat și schema care urmează sunt destinate să ajute în gestionarea pacienților având ca tratament Fingolimod Dr. Reddy's. Sunt prezentați pașii cheie și elementele de luat în considerare la începerea, continuarea sau întreruperea tratamentului.

Numele pacientului:

Data nașterii:

Numele medicului:

Spital:

### Înainte de inițierea tratamentului

- Tratamentul cu fingolimod nu este recomandat la următorii pacienți, cu excepția cazului în care beneficiile anticipate depășesc riscurile potențiale:
  - Cei cu bloc cardiac sinoatrial, antecedente de bradicardie simptomatică sau sincopă recurentă, prelungire semnificativă a intervalului QT\*, antecedente de stop cardiac, hipertensiune arterială necontrolată sau apnee severă în somn.
  - Solicitați sfatul unui cardiolog cu privire la cea mai adecvată monitorizare la inițierea tratamentului; se recomandă o monitorizare extinsă cel puțin pe parcursul nopții.
  - Cei care primesc tratament concomitent cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă (de exemplu, verapamil sau diltiazem) sau alte substanțe care pot reduce frecvența cardiacă (de exemplu, ivabradină, digoxină, agenți anticolinesterazici sau pilocarpină).
  - Solicitați sfatul unui cardiolog cu privire la schimbarea tratamentului prin administrarea de medicamente care nu scad ritmul cardiac, înainte de inițierea tratamentului.
  - În cazul în care nu se poate întrerupe administrarea medicamentelor care reduc frecvența cardiacă, solicitați sfatul unui cardiolog cu privire la cea mai adecvată monitorizare la inițierea tratamentului cu fingolimod; se recomandă o monitorizare extinsă cel puțin pe parcursul nopții.
- Pentru pacienții copii și adolescenți, evaluați stadiul Tanner, măsurați înălțimea și greutatea și luați în considerare un program complet de vaccinare, conform schemei naționale de vaccinare.
- Asigurați-vă că pacienții nu iau concomitent medicamente antiaritmice de Clasa Ia sau Clasa III a.
- Efectuați o electrocardiogramă (ECG) inițială și o măsurare a tensiunii arteriale (TA).
- Evitați administrarea concomitentă de terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare din cauza riscului de efecte aditive asupra sistemului imunitar. Din același motiv, decizia de a utiliza un tratament concomitent prelungit cu corticosteroizi trebuie luată după o analiză atentă.
- Solicitați determinări recente (adică din ultimele 6 luni) privind valorile transaminazelor și bilirubinei  Solicitați determinări recente (adică din ultimele 6 luni sau după întreruperea tratamentului anterior) ale hemoleucogramei complete Informați pacientele cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/reprezentanții legali ai acestora) că fingolimod este contraindicat la femeile însărcinate și la pacientele cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente
- Fingolimod este teratogen. Confirmați un rezultat negativ al testului de sarcină la pacientele cu potențial fertil (inclusiv la adolescente) înainte de începerea tratamentului și repetați testul la intervale adecvate, pe parcursul tratamentului
- Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/reprezentanții legali ai acestora) cu privire la riscurile grave ale tratamentului cu fingolimod pentru făt
- Furnizați tuturor pacienților, părinților (sau reprezentanților legali) și îngrijitorilor Cardul de reamintire al pacientei cu privire la sarcină
- Consiliați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/îngrijitorii acestora) să evite sarcina și să utilizeze metode contraceptive eficiente atât în timpul tratamentului, cât și timp de 2 luni după întreruperea acestuia. Consilierea trebuie să fie facilitată cu ajutorul Cardului de reamintire al pacientei cu privire la sarcină
- Amânați inițierea tratamentului la pacienții cu infecție activă severă, până la rezolvarea acesteia
- După punerea pe piață au fost raportate: infecția cu virusul papiloma uman (HPV), inclusiv

papiloame, displazie, negi și cancer cauzat de HPV. Sunt recomandate pacienților screeningul pentru cancer (inclusiv testul Papanicolau) și vaccinarea împotriva cauzat de HPV, conform standardelor de îngrijire.

- Verificați statusul anticorpilor împotriva virusului varicelo-zoster (VZV) la pacienții care nu au antecedente de varicelă confirmate de un profesionist din domeniul sănătății sau fără o documentație a unui ciclu complet de vaccinare împotriva varicelei. Dacă este negativ, se recomandă un ciclu complet de vaccinare cu vaccin împotriva virusului varicelo-zosterian și inițierea tratamentului trebuie amânată cu 1 lună, pentru a permite apariția efectului complet al vaccinării
- Efectuați o evaluare oftalmologică la pacienții cu antecedente de uveită sau diabet zaharat
- Efectuați un examen dermatologic. Pacientul trebuie să fie consultat de un dermatolog în cazul în care sunt detectate leziuni suspecte, care pot indica un carcinom bazocelular sau alte neoplazii cutanate (inclusiv melanom malign, carcinom cu celule scuamoase, sarcom Kaposi și carcinom cu celule Merkel)
- Puneți la dispoziția pacienților, părinților și aparținătorilor sau personalului implicat în îngrijirea acestor pacienți Ghidul pentru pacienți, părinți și îngrijitori.

---

\*QTc > 470 msec (pacienți adulți de sex feminin), > 460 msec (pacienți copii și adolescenți de sex feminin)  
sau >450 msec (pacienți adulți și copii și adolescenți de sex masculin)

## Algoritm de inițiere a tratamentului

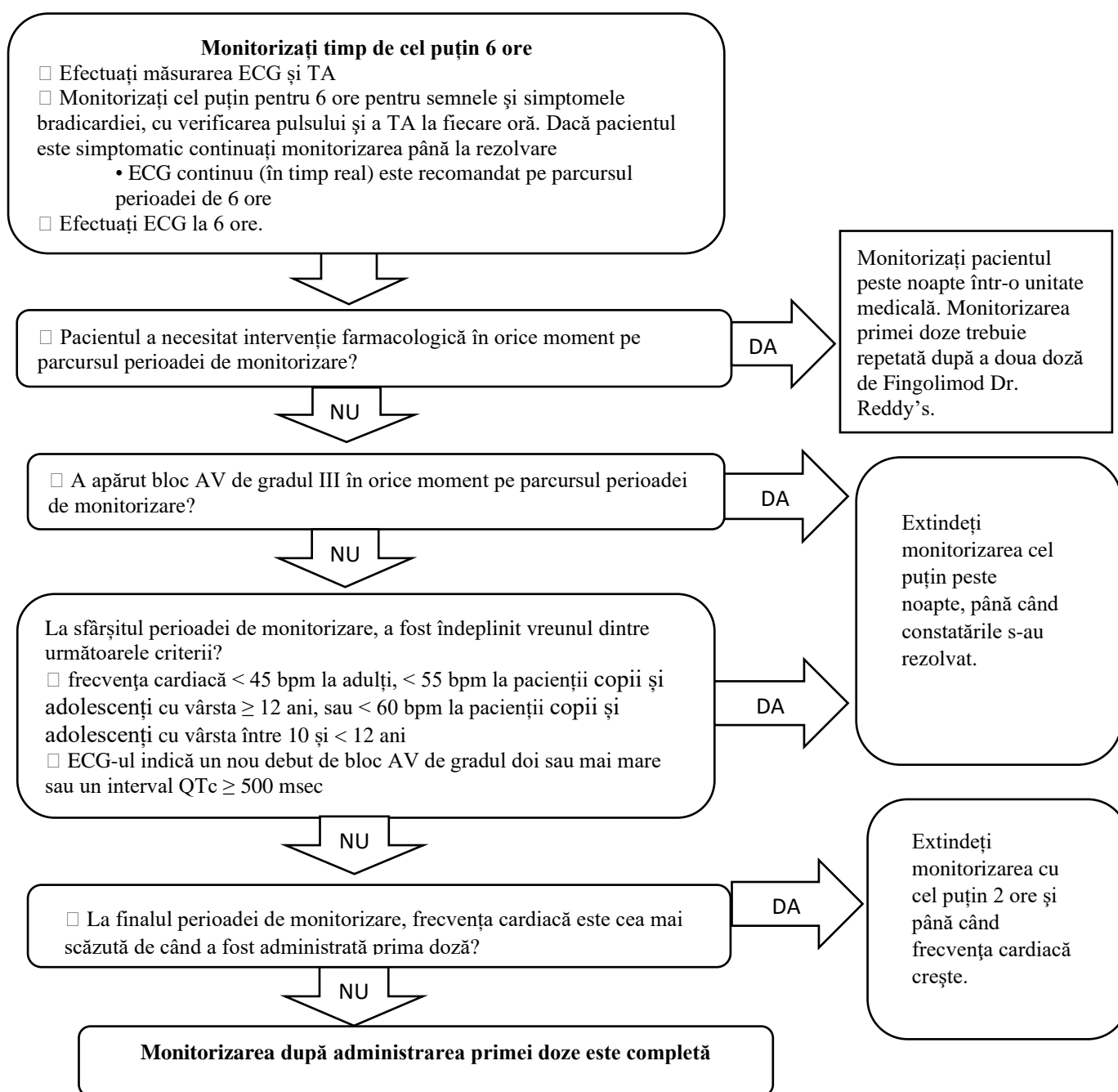
Toți pacienții, inclusiv pacienții copii și adolescenți, trebuie monitorizați cel puțin 6 ore în timpul inițierii tratamentului, așa cum este descris în algoritmul de mai jos.

Această procedură trebuie urmată și la pacienții copii și adolescenți când doza este schimbată de la 0,25 mg la 0,5 mg Fingolimod Dr. Reddy's o dată pe zi<sup>6</sup>.

De asemenea, trebuie urmat și la reluarea tratamentului dacă Fingolimod Dr. Reddy's este întrerupt pentru

- O zi sau mai mult în primele 2 săptămâni de tratament
- Mai mult de 7 zile pe parcursul săptămânilor 3 și 4
- Mai mult de 2 săptămâni după prima lună de tratament

În plus, pentru pacienții pentru care Fingolimod Dr. Reddy's nu este recomandat (vezi pagina 2), trebuie solicitat sfatul unui cardiolog cu privire la monitorizarea adecvată; pentru acest grup este recomandat monitorizarea cel puțin peste noapte.



---

TA- tensiune arterială; ECG-electrocardograma; QTc=interval QT cu frecvență cardiacă corectată  
\*La pacienți copii și adolescenți (vârsta  $\geq 10$  ani), doza recomandată de fingolimod este de 0,25 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea corporală  $\leq 40$  kg și 0,5 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea corporală  $> 40$  kg.

## În timpul tratamentului

- Este recomandată o evaluare oftalmologică completă:
  - La 3-4 luni după începerea tratamentului, pentru detectarea precoce a tulburărilor de vedere datorate edemului macular indus de medicament
  - În timpul tratamentului la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită
- Sfătuiți pacienții să raporteze imediat medicului prescriptor semnele și simptomele de infecție, în timpul tratamentului și timp de până la 2 luni după tratament
  - Efectuați o evaluare diagnostică promptă la pacienții cu simptome și semne care corespund encefalitei, meningitei sau meningoencefalitei. Dacă este vreuna dintre aceste afecțiuni a fost diagnosticată, întrerupeți administrarea de fingolimod și inițiați un tratament adecvat
    - Pacienții cu simptome și semne compatibile cu meningita criptococică (de exemplu, durere de cap însoțită de modificări mentale, cum ar fi confuzie, halucinații și/sau schimbări de personalitate) trebuie să fie supuși unei evaluări diagnostice rapide. Dacă este diagnosticată, administrarea de fingolimod trebuie suspendată și inițiat tratamentul adecvat. Este necesar să se solicite sfatul unui specialist în boli infecțioase înainte de a lua în considerare reluarea tratamentului cu fingolimod
    - S-au raportat cazuri grave, care pun în pericol viața și uneori sunt letale, de encefalită, meningită sau meningoencefalită cauzate de virusul herpes simplex (HSV) și virusul varicelo-zosterian (VZV), în timpul tratamentului cu fingolimod
    - S-au primit rapoarte de meningită criptococică (uneori letală) după aproximativ 2- 3 ani de tratament, deși nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului.
  - Fiți vigilenți la simptomele clinice sau la descoperirile RMN care sugerează leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). În cazul în care se suspectează LMP, tratamentul cu fingolimod trebuie întrerupt până la excluderea LMP
    - Au apărut cazuri de LMP după aproximativ 2-3 ani de tratament în monoterapie, deși nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului
  - Suspendați tratamentul în timpul infecțiilor grave
- Verificați hemoleucograma completă periodic în timpul tratamentului, în luna a treia de tratament și apoi cel puțin o dată pe an și întrerupeți tratamentul dacă se confirmă că numărul de limfocite este  $< 0,2 \times 10^9/l^*$
- În timpul tratamentului și până la 2 luni de la întreruperea tratamentului:
  - Vaccinarea poate fi mai puțin eficace
  - Vaccinurile cu microorganisme vii atenuate pot prezenta un risc de infecții și trebuie evitate
- Au fost raportate unele cazuri de insuficiență hepatică acută care au necesitat transplant hepatic și leziuni hepatice semnificative din punct de vedere clinic.
  - În absența simptomelor clinice:
    - Verificați transaminazele hepatice și bilirubina serică în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și periodic după aceea până la 2 luni de la întreruperea tratamentului cu fingolimod
    - Dacă transaminazele hepatice sunt mai mari de 3, dar mai mici de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN), fără creșterea bilirubinei serice, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, inclusiv măsurarea bilirubinei serice și a fosfatazei alcaline (ALP), pentru a determina dacă apar creșteri suplimentare și pentru a discerne dacă există o altă etiologie a disfuncției hepatice.
    - În cazul în care transaminazele hepatice sunt de cel puțin 5 ori mai mari decât valorile normale sau de cel puțin 3 ori mai mari decât valorile normale asociate cu orice creștere a bilirubinei serice, fingolimod trebuie întrerupt. Trebuie continuată monitorizarea hepatică.

Dacă nivelurile serice ale acestor teste revin la normal (inclusiv dacă se descoperă o altă cauză a disfuncției hepatice), se poate relua tratamentul cu fingolimod pe baza unei evaluări atente a raportului beneficiu-risc pentru pacient\*.

- Pacienții care dezvoltă simptome sugestive de disfuncție hepatică trebuie să aibă enzimele hepatice și bilirubina verificate prompt, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se confirmă o leziune hepatică semnificativă. Tratamentul nu trebuie reluat decât dacă se poate stabili o etiologie alternativă plauzibilă pentru semnele și simptomele leziunii hepatice.
- În timpul tratamentului, femeile nu trebuie să rămână însărcinate. Întrerupeți tratamentul dacă o femeie rămâne însărcinată. Tratamentul cu fingolimod trebuie întrerupt cu 2 luni înainte de planificarea unei sarcini și trebuie luată în considerare posibila revenire a activității bolii după întreruperea tratamentului. Trebuie efectuată o examinare ultrasonografică și trebuie să se ofere consultație medicală cu privire la efectele nocive ale fingolimod asupra fătului.
- Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/reprezentanții legali ai acestora) că trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după întreruperea tratamentului. Testele de sarcină trebuie să fie repetate la intervale adecvate
- Femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/reprezentanții legali/îngrijitorii acestora) trebuie să fie informate periodic cu privire la riscurile grave ale tratamentului cu fingolimod pentru făt.
- Asigurați-vă că femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele), părinții acestora (sau reprezentanții lor legali) și îngrijitorii primesc consiliere periodică facilitată prin Cardul de reamintire al pacientei cu privire la sarcină.
- Pentru a ajuta la determinarea efectelor expunerii la fingolimod la femeile gravide cu SM, medicii sunt încurajați să raporteze pacientele gravide care ar fi putut fi expuse la fingolimod în orice moment al sarcinii (începând cu 8 săptămâni înainte de ultima menstruație) către Dr. Reddy's Laboratories Romania prin e-mail la [office@drreddys.com](mailto:office@drreddys.com) sau telefon +40 21 224 0032 pentru a permite monitorizarea acestor paciente prin colectarea sporită a datelor despre sarcină.
- Se recomandă vigilență pentru carcinomul bazocelular și alte neoplasme cutanate prin examinarea pielii la fiecare 6-12 luni și consultarea unui dermatolog dacă sunt detectate leziuni suspecte.
  - Avertizați pacienții cu privire la riscurile expunerii la lumina solară fără protecție.
  - Asigurați-vă că pacienții nu primesc concomitent fototerapie cu radiații ultraviolete (UV) B sau fotochimioterapie PUVA.
- Fingolimod are un efect imunosupresor și poate crește riscul de apariție a limfoamelor (inclusiv micoza fungoidă) și alte malignități/neoplazii (mai ales cele cutanate). Supravegherea trebuie să includă vigilența atât pentru tumorile maligne cutanate, cât și pentru micoza fungoidă. Monitorizați îndeaproape pacienții în timpul tratamentului, în special pe cei cu afecțiuni concomitente sau cu factori cunoscuți care pot influența tratamentul, cum ar fi terapia imunosupresoare anterioară. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului dacă se suspectează un risc pentru pacient.
- Au fost raportate cazuri de convulsii, inclusiv status epilepticus. Se recomandă vigilență pentru apariția convulsiilor, în special la acei pacienți cu afecțiuni subiacente sau cu antecedente preexistente sau antecedente familiale de epilepsie
- Monitorizați pacienții copii și adolescenți pentru semne și simptome de depresie și anxietate.
- Reevaluați anual beneficiul tratamentului cu fingolimod în raport cu riscul, la fiecare pacient, în special la pacienții copii și adolescenți.

---

\*Doza aprobată de 0,5 mg o dată pe zi (sau 0,25 mg o dată pe zi la pacienții copii și adolescenți cu vârsta  $\geq 10$  ani cu o greutate corporală  $\leq 40$  kg) care urmează să fie utilizată la reluarea tratamentului, deoarece nu au fost aprobate alte scheme de doze.

## După întreruperea tratamentului

- Repetați monitorizarea după administrarea primei doze la fel ca la inițierea tratamentului atunci când tratamentul este întrerupt timp de
  - O zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament
  - Mai mult de 7 zile în timpul săptămânilor 3 și 4 de tratament
  - Mai mult de 2 săptămâni după o lună de tratament
- Sfătuți pacienții să raporteze imediat semnele și simptomele de infecție medicului lor prescriptor, timp de până la 2 luni după întreruperea tratamentului
  - Instruiți pacienții să fie vigilenți la semnele de encefalită, meningită sau meningoencefalită și LMP
- Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/reprezentanții legali ai acestora) că este necesară o contracepție eficientă timp de 2 luni după întreruperea tratamentului, din cauza riscurilor grave ale tratamentului cu fingolimod pentru făt
- Consiliați femeile care întrerup tratamentul cu fingolimod în vederea planificării unei sarcini, că boala poate redeveni activă
- Se recomandă vigilență față de posibilitatea unei exacerbări severe a bolii după întreruperea tratamentului

### **Rezumat al recomandărilor specifice pentru pacienții copii și adolescenți**

- Luați în considerare un program de vaccinare complet înainte de începerea tratamentului cu fingolimod
- Consiliați pacienții și părinții/reprezentanții legali ai acestora cu privire la efectele imunosupresoare ale fingolimod
- Evaluați dezvoltarea fizică (stadializarea Tanner) și măsurați înălțimea și greutatea, conform standardului de îngrijire
- Efectuați o monitorizare cardiovasculară
- Efectuați monitorizarea primei doze la inițierea tratamentului din cauza riscului de bradiaritmie
- Repetați monitorizarea primei doze la pacienții copii atunci când doza este schimbată de la 0,25 mg la 0,5 mg fingolimod o dată pe zi\*.
- Subliniați pacienților importanța respectării tratamentului, în special în ceea ce privește întreruperea tratamentului și necesitatea de a repeta monitorizarea primei doze
- Monitorizați pacientul pentru semne și simptome de depresie și anxietate
- Oferiți îndrumări cu privire la monitorizarea crizelor convulsive
- Oferiți îndrumări specifice sarcinii pacientelor adolescente cu potențial fertil și părinților/aparținătorilor, inclusiv înmânați Cardul de reamintire al pacientei cu privire la sarcină

---

\*La copii și adolescenți (cu vârsta  $\geq 10$  ani), doza aprobată de fingolimod este de 0,25 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea corporală  $\leq 40$  kg și 0,5 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea corporală  $> 40$  kg.

### ***Apel la raportarea reacțiilor adverse***

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Fingolimod Dr. Reddy's 0,5 mg capsule (fingolimod) către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a



Dispozitivelor Medicale din România ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

**Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către deținătorul autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

**Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL**

Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, etaj 5, spațiul 1, sector 1

București, România

Telefon: +40 21 224 0032

Fax: 021 224 0246

e-mail: [office@drreddys.ro](mailto:office@drreddys.ro)