

Fingolimod MSN 0,5 mg capsule
(fingolimod)

Lista de verificare pentru medici

Considerații privind selectarea pacienților pentru tratament cu fingolimod

Versiune aprobată de ANMDMR în septembrie 2025

Fingolimod este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste) care suferă de scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) extrem de activă*. Acest medicament este recomandat multor pacienți, dar în următoarea secțiune sunt evidențiați pacienții pentru care fingolimod este contraindicat sau nerecomandat.

Etapele recomandate în managementul pacienților cărora li se prescrie fingolimod

Lista de verificare are rolul de a ajuta la gestionarea pacienților care primesc tratament cu fingolimod. Sunt furnizate etapele și considerațiile principale la inițierea tratamentului, în timpul tratamentului sau la întreruperea tratamentului.

Aspecte de luat în considerare la inițierea tratamentului Fingolimod este contraindicat pacienților cu afecțiuni cardiace. Nu inițiați tratamentul la pacienții cu afecțiuni cardiace sau celor care iau medicamente contraindicate pentru utilizarea în asociere cu fingolimod.

Fingolimod determină diminuarea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate cauza întârzieri ale conducerii atrioventriculare (AV), după inițierea tratamentului. Toți pacienții trebuie monitorizați timp de cel puțin 6 ore de la inițierea tratamentului.

Luăți în considerare administrarea tratamentului la pacienții cu următoarele afecțiuni numai după o analiză a raportului beneficiu/risc și după consultarea unui cardiolog.

- Administrarea la pacienții cu bloc cardiac sino-atrial, istoric de bradicardie simptomatică sau de sincopă recurentă, prelungire semnificativă a intervalului QT[†], istoric de stop cardiac, hipertensiune arterială necontrolată sau apnee nocturnă severă.
 - ✓ Consultați cardiologul în legătură cu monitorizarea corespunzătoare după prima doză.
 - ✓ Se recomandă monitorizare prelungită cel puțin peste noapte.
- Pacienți care primesc tratament concomitent cu medicamente beta-blocante, medicamente blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă (de exemplu, verapamil sau diltiazem) sau alte substanțe care pot reduce frecvența cardiacă.
 - ✓ Consultați cardiologul cu privire la schimbarea tratamentului și administrarea de medicamente care nu reduc ritmul cardiac, înainte de inițierea tratamentului.
 - ✓ Dacă nu este posibilă schimbarea medicației, prelungiți monitorizarea cel puțin peste noapte
 - ✓ Asigurați-vă că pacienții nu iau concomitent medicamente antiaritmice de clasa Ia sau clasa III a.

Această procedură trebuie urmată și în cazul pacienților copii și adolescenți când doza este schimbată de la 0,25 mg la 0,5 mg fingolimod o dată pe zi.[¶]

De asemenea, procedura trebuie urmată la reluarea tratamentului, dacă fingolimod este întrerupt timp de:

- o zi sau mai mult, în primele două săptămâni de tratament
- mai mult de 7 zile, în săptămânile 3 și 4

- mai mult de două săptămâni, după prima lună de tratament

Monitorizați timp de cel puțin 6 ore

La administrarea primei doze și la reluarea tratamentului după întrerupere sau la creșterea dozei zilnice.

- Efectuați inițial un ECG și măsurați tensiunea arterială
- Monitorizați timp de cel puțin 6 ore pentru depistarea semnelor și a simptomelor de bradicardie, măsurând pulsul și tensiunea arterială în fiecare oră. Dacă pacientul este simptomatic, continuați monitorizarea până la rezolvare
 - Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) prin ECG în această perioadă de 6 ore.
- Efectuați alt ECG la 6 ore

Algoritmul de inițiere a tratamentului

☐ Pacientul a avut nevoie de intervenție farmacologică în orice moment al perioadei de monitorizare? ▼ NU	► DA Monitorizați peste noapte într-o unitate medicală. Monitorizarea similară cu cea de la administrarea primei doze trebuie repetată după cea de-a doua doză de fingolimod.
☐ A apărut bloc atrioventricular de grad III în orice moment al perioadei de monitorizare? ▼ NU	► DA Prelungiți monitorizarea cel puțin peste noapte, până la rezolvare.
La sfârșitul perioadei de monitorizare, a fost îndeplinit vreunul dintre următoarele criterii?	
☐ Frecvență cardiacă < 45 bătăi pe minut (bpm), < 55 bpm la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și <12 ani	► DA Prelungiți monitorizarea cel puțin peste noapte, până la rezolvare.
☐ ECG-ul indică un nou debut de bloc AV de gradul doi sau un grad mai mare sau un interval QTc ≥ 500 msec ▼ NU	
☐ La sfârșitul perioadei de monitorizare, frecvența cardiacă are cea mai mică valoare de la administrarea primei doze? ▼ NU	► DA Prelungiți monitorizarea cu cel puțin 2 ore și până la creșterea frecvenței cardiace

Monitorizarea după administrarea primei doze de medicament s-a încheiat.

TA = tensiune arterială; ECG = electrocardiogramă; FC= frecvență cardiacă; QTc = intervalul QT corectat cu frecvența cardiacă

* Medicamentul Fingolimod MSN este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recurent-remisivă 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 bolii, pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive dizabilante într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2 comparativ cu cel mai recent RMN.

† Prelungirea QTc >470 msec (pacienți adulți, de sex feminin), QTc >460 msec (pacienți copii și adolescenți, de sex feminin) sau >450 msec (pacienți adulți și copii și adolescenți, de sex masculin);

‡ Doza aprobată de 0,5 mg o dată pe zi (sau 0,25 mg o dată pe zi la pacienții copii și adolescenți [≥ 10 ani] cu o greutate ≤ 40 kg) să fie utilizată la reluarea tratamentului, deoarece alte regimuri de doze nu au fost aprobate.

Acțiuni recomandate în gestionarea pacienților tratați cu fingolimod

Sunt indicate următoarele aspecte și evaluări principale de siguranță la începerea, continuarea sau întreruperea tratamentului.

Înainte de inițierea tratamentului

- Administrarea fingolimod este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Tratamentul cu fingolimod nu trebuie inițiat la pacienții cu această afecțiune.
- Obțineți valori recente (în termen de 6 luni) ale transaminazelor și ale bilirubinei serice.
- Obțineți o hemoleucogramă completă recentă (în termen de 6 luni sau după întreruperea tratamentului anterior)
- Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/reprezentanții legali ai acestora) cu privire la riscurile grave ale tratamentului cu fingolimod pentru făt
- Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/persoanele care le îngrijesc) că fingolimod este contraindicat la femeile gravide și la cele cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive eficace, precum și despre riscurile semnificative asupra fătului, asociate utilizării fingolimod în timpul sarcinii.
- Medicamentul fingolimod este teratogen. La femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescente), trebuie confirmat rezultatul negativ la testul de sarcină înainte de inițierea tratamentului și trebuie repetat testul la intervale corespunzătoare pe durata tratamentului.
- 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 a raportului beneficiu-risc pentru fiecare pacient.
- 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 eficace 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.

- Administrarea fingolimod este contraindicată la pacienții cu sindrom de imunodeficiență, pacienți cu risc crescut de infecții oportuniste, inclusiv cei imunocompromiși, precum și la cei cu infecții active severe sau infecții cronice active (de exemplu, hepatită sau tuberculoză). Fingolimod nu trebuie inițiat la pacienții care prezintă aceste condiții medicale.
- Amânați inițierea tratamentului la pacienții cu infecție activă severă până la rezolvarea acesteia.
- Infecția cu virusul papiloma uman (HPV), inclusiv papilomul, displazia, verucile și cancerul de col uterin (cancerul determinat de infecția cu HPV), au fost raportate în contextul tratamentului cu fingolimod. Sunt recomandate pacienților screeningul pentru cancer (inclusiv testul Papanicolau) și vaccinarea împotriva cancerului de col uterin, conform indicațiilor în vigoare.
- 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 documentare 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.
- Nu administrați fingolimod la pacienții cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) suspectată sau confirmată.
- Asigurați-vă că pacienții au efectuat un RMN de referință, de preferință în decurs de 3 luni înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod.
- 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 pacient, parinte și persoana care îngrijește pacientul.

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

Pe perioada tratamentului

- Efectuați o evaluare oftalmologică a fiecărui pacient:
 - în primele 3-4 luni de la inițierea tratamentului, pentru detectarea precoce a afectării vederii din cauza edemului macular indus de medicament
 - Întrerupeți administrarea fingolimod la pacienții care dezvoltă edem macular. Reluarea tratamentului trebuie luată în considerare doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

- Sfătuiți pacienții să raporteze imediat medicului care a prescris medicamentul semnele și simptomele de infecție în timpul, și până la 2 luni după întreruperea tratamentului cu fingolimod.
 - Simptome precum febră, manifestări asemănătoare gripei, cefalee însoțită de redoare de ceafă, fotofobie, greață, herpes zoster și/sau confuzie ori convulsii pot indica prezența meningitei și/sau encefalitei
 - Efectuați o evaluare promptă pentru diagnosticare la pacienții cu simptome și semne de encefalită, meningită sau meningoencefalită și inițiați tratament adecvat, dacă aceasta este diagnosticată.
- Cazuri grave, cu potențial letal sau, uneori, letale de encefalită, meningită sau meningoencefalită, cauzate de virusul herpes simplex (HSV) și VZV au fost raportate în timpul tratamentului cu fingolimod.
- Au fost raportate cazuri de meningită criptococică (uneori letale) după aproximativ 2-3 ani de tratament, deși legătura exactă cu durata tratamentului nu este cunoscută.
 - Fingolimod trebuie întrerupt la pacienții cu herpes și infecții ale sistemului nervos central (SNC). Fingolimod trebuie suspendat la pacienții cu meningită criptococică, cu o evaluare atentă împreună cu un specialist înainte de reluarea tratamentului
 - Informați pacienții că, pe durata tratamentului cu fingolimod, nu trebuie să primească vaccinuri vii atenuate și că alte vaccinuri pot fi mai puțin eficiente.
 - Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) a fost raportată predominant după o durată de tratament cu fingolimod de cel puțin doi ani.
 - Se poate lua în considerare efectuarea anuală a unui RMN, în special la pacienții cu factori de risc multipli asociați cu LMP.
 - În prezența unei suspiciuni de LMP, se impune efectuarea imediată a unui RMN de diagnostic și suspendarea administrării fingolimod până la excluderea diagnosticului. În cazul confirmării LMP, tratamentul cu fingolimod trebuie întrerupt definitiv.
 - Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) a fost raportat la pacienții tratați cu modulatori ai receptorilor S1P, inclusiv fingolimod, care au dezvoltat LMP și ulterior au întrerupt tratamentul. Debutul IRIS la acești pacienți a fost documentat în interval de câteva săptămâni până la câteva luni după întreruperea tratamentului. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru apariția IRIS și instituirea unui management terapeutic adecvat al inflamației asociate.

În cazul unei infecții cu potențial sever, pacientul trebuie evaluat fără întârziere, iar consultul de boli infecțioase trebuie luat în considerare. Se recomandă analizarea necesității suspendării tratamentului cu fingolimod și reevaluarea raportului beneficiu-risc înainte de o eventuală reinițiere a terapiei.

- Se recomandă monitorizarea numărului de limfocite din sângele periferic înainte de inițierea și pe parcursul tratamentului cu fingolimod. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul unei valori a limfocitelor $<0,2 \times 10^9/L$, până la recuperarea acestora la un nivel adecvat.
- Au fost raportate unele cazuri de insuficiență hepatică acută care necesită transplant hepatic și afectare hepatică semnificativă clinic.
 - În absența simptomelor clinice:
 - Verificați valorile serice ale transaminazelor hepatice și bilirubina serică în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și ulterior, periodic, până la 2 luni după întreruperea tratamentului cu fingolimod
 - Dacă valorile transaminazelor hepatice sunt mai mari de 3, dar mai puțin de 5 ori față de limita superioară a normalului (LSN), fără creșterea bilirubinei serice, se

impune o monitorizare mai frecventă, inclusiv monitorizarea bilirubinemiei și a fosfatazei alcaline, pentru a determina dacă apar creșteri ulterioare și pentru a stabili dacă este prezentă o altă etiologie a disfuncției hepatice.

Întrerupeți administrarea tratamentului cu fingolimod dacă valorile transaminazelor hepatice sunt de cel puțin 5 ori LSN sau de cel puțin 3 ori LSN în asocierere cu orice creștere a bilirubinemiei. Reluați tratamentul cu fingolimod doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

- La pacienții care prezintă simptome clinice de disfuncție hepatică, efectuați o evaluare imediată și întrerupeți tratamentul cu fingolimod în cazul confirmării unei leziuni hepatice semnificative. Dacă valorile serice revin la normal (inclusiv în situația identificării unei cauze alternative a disfuncției hepatice), tratamentul cu fingolimod poate fi reluat, cu condiția ca evaluarea beneficiu-risc să fie favorabilă pacientului.
- Femeile nu trebuie să rămână gravide pe durata tratamentului. Întrerupeți tratamentul, dacă pacienta rămâne gravidă. Administrarea fingolimod trebuie oprită cu 2 luni înainte de a încerca să rămână însărcinată și trebuie luată în considerare o posibilă revenire a activității bolii după întreruperea tratamentului. Trebuie efectuată o ecografie și trebuie oferită consiliere medicală privind efectele nocive ale tratamentului cu fingolimod asupra fătului.
- Consiliați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții sau persoanele care le îngrijesc) să folosească metode contraceptive eficiente atât pe durata tratamentului cât și timp de minimum 2 luni după întreruperea tratamentului. Testele de sarcină trebuie repetate la intervale corespunzătoare.
- Femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/persoanele care le îngrijesc) trebuie informate periodic cu privire la riscurile grave ale tratamentului cu fingolimod asupra fătului
- Se recomandă atenție la potențiala apariție a unui carcinom cu celule bazale sau a altor neoplazii cutanate, prin examinări cutanate la fiecare 6 până la 12 luni și consult dermatologic, dacă sunt detectate leziuni suspecte.
 - Avertizați pacienții cu privire la riscurile expunerii la lumina solară fără protecție.
 - Recomandați pacienților să evite tratarea concomitentă cu fototerapie cu radiații UV-B sau fotochimioterapie PUVA.

Rezumat al recomandărilor specifice pentru pacienții copii și adolescenți

Toate avertizările, precauțiile și recomandările de monitorizare valabile pentru pacienții adulți sunt aplicabile și pacienților copii și adolescenți. În plus:

Înainte de inițierea tratamentului:

- Asigurați-vă că statusul vaccinal al pacientului este actualizat înainte de începerea tratamentului cu fingolimod.
- Evaluați dezvoltarea fizică utilizând stadializarea Tanner și măsurați înălțimea și greutatea, conform standardelor de îngrijire.

Pe parcursul tratamentului:

- Efectuați monitorizarea la prima doză, având în vedere riscul de bradiaritmie.
- Repetați monitorizarea primei doze la pacienții copii și adolescenți atunci când doza este modificată de la 0,25 mg la 0,5 mg fingolimod administrată o dată pe zi.*
- Subliniați importanța aderenței la tratament, în special în ceea ce privește întreruperile și necesitatea repetării monitorizării primei doze.

Lista de verificare pentru medici

- Monitorizați pacientul pentru semne și simptome de depresie și anxietate.

*Trebuie administrată doza aprobată de 0,5mg o dată pe zi [sau de 0,25 mg o dată pe zi, la pacienții copii (cu vârsta ≥10 ani) cu greutatea corporală ≤40kg) la reluarea tratamentului, deoarece nu au fost aprobate alte scheme de doze.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Gilenya (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 (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

E-mail: adr@anm.ro

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

www.anm.ro

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

Telefon de Farmacovigilență: 0748195240

e-mail: pharmacovigilance@pharmaeuroconsult.com