

Fingolimod Richter (fingolimod)

listă de verificare pentru medici prescriptori

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

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



Considerații în selecția pacienților cu Fingolimod Richter

Fingolimod Richter este indicat pentru tratamentul SM (sclerozei multiple) recidivante remitente (SMRR) foarte active la pacienții adulți și copii (vârsta ≥ 10 ani)¹. Deși mai multe categorii de pacienți ar putea urma tratamentul cu produsul analizat, secțiunea următoare evidențiază pacienții la care Fingolimod Richter este contraindicat sau nu este recomandat.

Considerații pentru inițierea tratamentului

Fingolimod Richter provoacă diminuarea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate provoca întârzieri ale conducerii atrioventriculare după inițierea tratamentului. Toți pacienții trebuie ținuti sub observație o perioadă de cel puțin 6 ore după inițierea tratamentului. Mai jos este o scurtă prezentare a cerințelor de monitorizare. Consultați pagina 4 pentru mai multe informații.

Contraindicații

Sindrom imunodeficientar cunoscut, pacienți cu risc crescut de infecții oportuniste (inclusiv pacienți imunocompromiși), leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) suspectată sau confirmată, infecții active severe, infecții cronice active, tumori maligne active cunoscute, insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), 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 ≥ 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 care alăptează, 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 QT², 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 cardiacă³, sau alte substanțe care scad frecvența cardiacă.⁴

► **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**

¹Fingolimod Richter este indicat ca unic tratament de modificare a traiectoriei bolii pentru scleroză multiplă recidivantă remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți pediatrici 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 1 sau mai multe leziuni cu intensificarea Gadoliniumului pe RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu un RMN anterior recent.

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

³Include verapamil sau diltiazem.

⁴Include ivabradină, digoxină, anticolinesterazice sau pilocarpină.

Pași recomandați pentru gestionarea pacienților cu Fingolimod Richter

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

Numele pacientului:

Data nașterii:

Numele medicului consultant:

Spital:

Înainte de inițierea tratamentului

☐	Tratamentul cu Fingolimod Richter nu este recomandat pacienților de mai jos, cu excepția cazurilor în care beneficiile anticipate depășesc riscurile posibile: • Cei cu bloc cardiac sino-atrial, antecedente de bradicardie simptomatică sau sincopă recurentă, prelungire semnificativă a intervalului QT, antecedente de stop cardiac, hipertensiune necontrolată sau apnee severă în somn⁵ ☐ Cereți sfatul unui cardiolog cu privire la cea mai adecvată metodă de monitorizare la inițierea tratamentului; cel puțin monitorizare prelungită peste noapte este recomandată • Cei care primesc terapie concomitentă cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu care scad frecvența cardiacă (de exemplu verapamil sau diltiazem) sau alte substanțe care pot scădea frecvența cardiacă (de exemplu, ivabradină, digoxină, medicamente anticolinesterazice sau pilocarpină) ☐ Înainte de începerea tratamentului cereți sfatul unui cardiolog privind trecerea la medicamente care nu scad frecvența cardiacă ☐ Dacă nu poate fi oprit tratamentul cu medicamentul care scade frecvența cardiacă, cereți sfatul unui cardiolog privind cea mai potrivită metodă de monitorizare la inițierea tratamentului, cel puțin monitorizare prelungită peste noapte este recomandată
☐	Pentru pacienții pediatrici, evaluați stadiul Tanner, măsurați înălțimea și greutatea și luați în considerare o schemă completă de vaccinare, conform protocolului medical standard.
☐	Asigurați-vă că pacienții nu urmează, concomitent, un tratament cu medicamente antiaritmice de Clasa Ia sau de Clasa III
☐	Asigurați-vă că pacienții au o imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) de bază, de obicei cu până la 3 luni înainte de inițierea tratamentului.
☐	Efectuați electrocardiograma de bază (ECG) și măsurarea tensiunii arteriale (TA).
☐	Evitați administrarea concomitentă de terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare, din cauza riscului de efecte cumulative asupra sistemului imunitar. Din același motiv, o decizie de a utiliza tratament concomitent prelungit cu corticosteroizi ar trebui luată după o analiză atentă.
☐	Obțineți valori măsurate recent (în decurs de 6 luni) pentru transaminaze și bilirubină
☐	Obțineți o valoare măsurată recent pentru o hemoleucogramă completă (în decurs de 6 luni sau după întreruperea terapiei anterioare)
☐	Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/ aparținătorii) că Fingolimod Richter este contraindicat la femeile gravide și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.
☐	Fingolimod Richter este teratogen. Trebuie confirmat un rezultat negativ al testului de sarcină la femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescente) înainte de a începe tratamentul, lucru care trebuie repetat la intervale adecvate în timpul tratamentului.

⁵QTc >470 msec (femei adulte), >460 msec (copii de sex feminin), sau >450 msec (adulți și copii de sex masculin).

☐	Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/ aparținătorii) despre riscurile grave ale Fingolimod Richter asupra fătului.
☐	Oferiți tuturor pacienților, părinților (sau reprezentanților legali) și aparținătorilor Cardul de reamintire al pacientei cu privire la sarcină
☐	Consiliați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/aparținătorii) să evite sarcina și să utilizeze metode de contracepție eficace atât în timpul tratamentului, cât și timp de 2 luni după oprirea tratamentului. Consilierea ar trebui să fie facilitată de Cardul de reamintire al pacientei cu privire la sarcină
☐	Amânați inițierea tratamentului la paciențele cu infecție activă severă până la rezolvare
☐	După punerea pe piață au fost raportate: infecția cu virusul papiloma uman (HPV), inclusiv papiloame, displazie, negi și cancer cauzat de HPV. Screeningul de cancer (inclusiv un test Papanicolau) și vaccinarea pentru cancerul cauzat de HPV sunt recomandate pacienților conform standardului de îngrijire
☐	Verificați statusul anticorpilor pentru virusul varicelo-zosterian (VZV) la pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de un profesionist din domeniul sănătății sau fără o documentație a unei scheme complete de vaccinare cu vaccin pentru varicelă. Dacă rezultatul este negativ, este recomandată o schemă completă de vaccinare, cu vaccin pentru varicelă, iar inițierea tratamentului ar trebui amânată cu 1 lună pentru a permite instalarea efectului complet al vaccinării.
☐	Efectuați o evaluare oftalmologică la pacienții cu antecedente de uveită sau diabet zaharat
☐	Efectuați un examen dermatologic. Pacientul ar trebui îndrumat către un dermatolog în caz de leziuni suspecte, potențial indicative de carcinom bazocelular, sau sunt depistate alte neoplazii cutanate (inclusiv melanom malign, carcinom cu cellule scuamoase, sarcom Kaposi și carcinom cu celule Merkel)
☐	Oferiți pacienților, părinților aparținătorilor <i>Broșura pacientului, părinților și persoanelor care îngrijesc pacienții</i>

Algoritm de inițiere a tratamentului

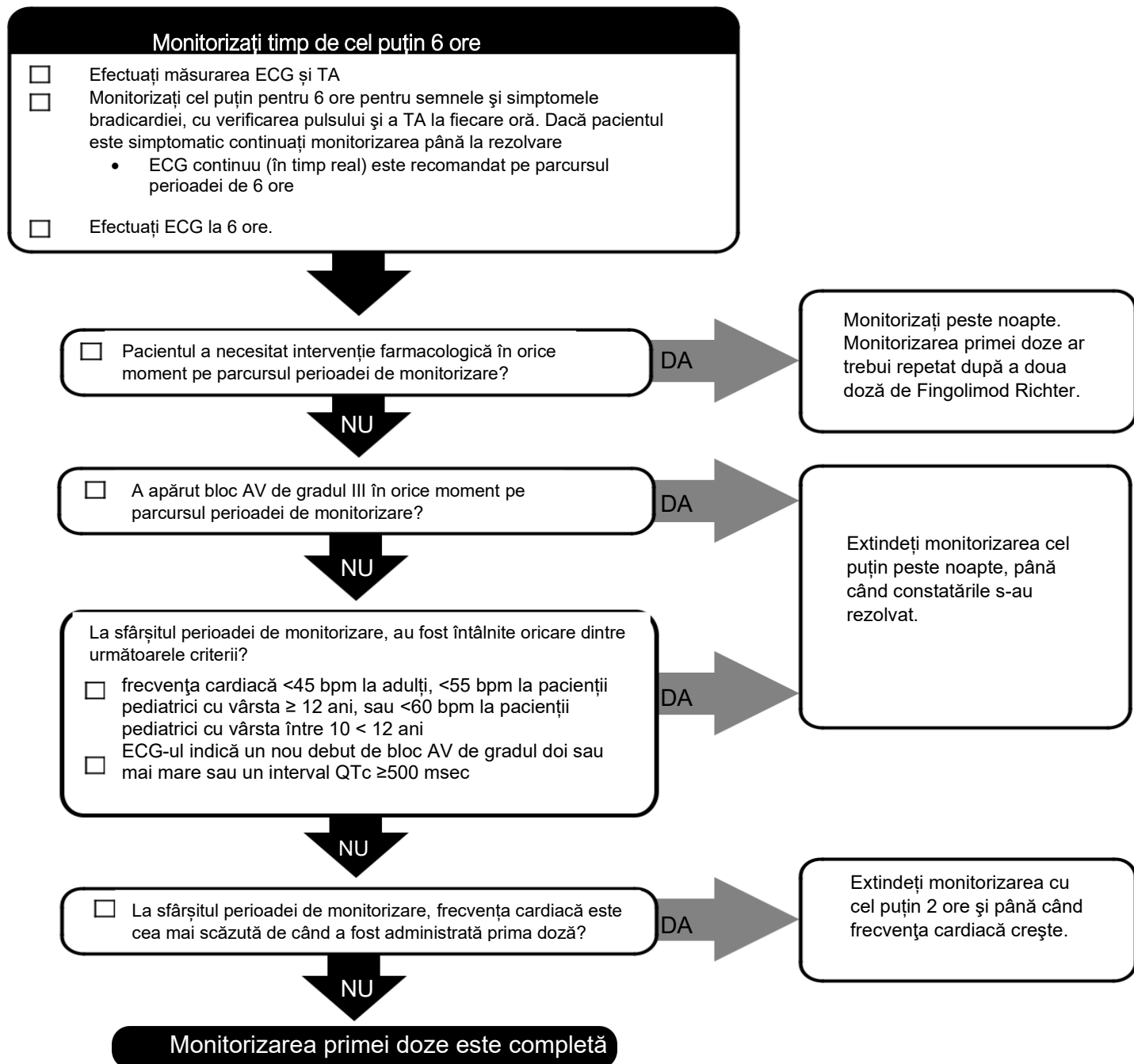
Toți pacienții, inclusiv pacienții pediatrici, trebuie monitorizați cel puțin 6 ore în timpul inițierii tratamentului, așa cum este descris în algoritmul de mai jos.

Această procedură ar trebui urmată și la pacienții pediatrici când doza este schimbată de la 0,25 mg la 0,5 mg Fingolimod Richter o dată pe zi.⁶

De asemenea, ar trebui urmat și la reluarea tratamentului dacă Fingolimod Richter 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 Richter nu este recomandat (vezi pagina 2), ar trebui solicitat sfatul unui cardiolog cu privire la monitorizarea adecvată; pentru acest grup este recomandat monitorizarea cel puțin peste noapte.



TA=tensiune arterială; ECG=electrocardiogramă; QTc=interval QT cu frecvență cardiacă corectată

⁶La pacienți pediatrici (vârsta ≥10 ani), doza recomandată de Fingolimod Richter este de 0.25 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea corporală ≤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: • După 3-4 luni de la începerea tratamentului pentru depistarea precoce a tulburărilor de vedere datorate 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. • În timpul tratamentului la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită
☐	Consiliați pacienții să vă raporteze imediat semnele și simptomele de infecție • Tratament antimicrobian prompt ar trebui inițiat dacă este indicat • Efectuați o evaluare diagnostică promptă la pacienții cu simptome și semne în concordanță cu encefalită, meningită sau meningoencefalită și inițiați trimiterea către boli infecțioase și tratamentul adecvat dacă este diagnosticat - Au fost raportate cazuri grave, care au pus în pericol viața și uneori letale de encefalită, meningită sau meningoencefalită cauzate de virusul herpes simplex (HSV) sau VZV în timpul tratamentului cu fingolimod. - Au fost raportate cazuri de meningită criptococică (uneori letale), după aproximativ 2-3 ani de tratament, deși nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului • Fiți vigilenți cu simptomele clinice sau rezultatele RMN care sugerează LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă). - Cazuri de LMP au apărut după aproximativ 2-3 ani de tratament în monoterapie, deși nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului - Asigurați-vă că pacienții au o imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) de bază, de obicei cu până la 3 luni înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod. RMN-uri anuale pot fi luate în considerare, în special la pacienții cu mulți factori de risc asociați în general cu LMP - Dacă există suspiciune de LMP, efectuați imediat un RMN și întrerupeți tratamentul cu fingolimod până când suspiciunea de LMP este exclusă. Dacă LMP este confirmată, tratamentul cu fingolimod trebuie întrerupt definitiv. - Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) a fost raportat la pacienți tratați cu modulatori ai receptorilor S1P, inclusiv fingolimod, care au dezvoltat LMP și au întrerupt ulterior tratamentul. Debutul IRIS la pacienții cu LMP a apărut, de obicei, la câteva săptămâni până la câteva luni după întreruperea modulatorului receptorilor S1P. Monitorizarea pentru apariția IRIS și tratamentul adecvat al inflamației asociate trebuie realizate. • Suspendați tratamentul în timpul infecțiilor grave. Fingolimod Richter trebuie întrerupt la pacienții cu herpes și infecții ale sistemului nervos central (SNC). Fingolimod Richter trebuie suspendat la pacienții cu meningită criptococică, cu o evaluare atentă împreună cu un specialist înainte de reluarea tratamentului.
☐	Verificați periodic, în timpul tratamentului, hemoleucograma completă, în luna 3 și cel puțin anual după aceea, și întrerupeți tratamentul dacă numărul limfocitelor este confirmat ca $<0,2 \times 10^9/l^7$
☐	Verificați funcția hepatică, în timpul tratamentului, în absența simptomelor clinice: • Transaminazele hepatice și bilirubina plasmatică ar trebui monitorizate în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și periodic după aceea • 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. • Dacă valorile transaminazelor hepatice sunt mai mari de 3, dar mai puțin de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSVN), fără creșterea valorii bilirubinei plasmatică, ar trebui instituită o monitorizare mai frecventă, inclusiv monitorizarea bilirubinei plasmatică și fosfatazei alcaline (ALP), pentru a determina dacă au loc creșteri ulterioare și pentru a stabili dacă este prezentă o altă etiologie a disfuncției hepatice. • Dacă valorile transaminazelor hepatice sunt cel puțin de 5 ori LSVN sau cel puțin de 3 ori LSVN, asociate cu orice creștere a bilirubinei plasmatică, Fingolimod Richter ar trebui întrerupt. Monitorizarea hepatică ar trebui continuată. Dacă valorile plasmatică revin la normal (inclusiv dacă se identifică o altă cauză a disfuncției hepatice), Fingolimod Richter poate fi reluată pe baza unei evaluări atente a raportului beneficiu/risc al pacientului.⁷

☐	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 ar trebui evitate
☐	În timpul tratamentului, femeile nu trebuie să rămână gravide. Întrerupeți tratamentul dacă o femeie rămâne gravidă. Fingolimod Richter ar trebui oprit cu 2 luni înainte de a planifica o sarcină și ar trebui luată în considerare posibila revenire a activității bolii. Ar trebui efectuată o examinare cu ultrasunete și ar trebui oferite sfaturi medicale cu privire la efectele nocive ale Fingolimod Richter asupra fătului.
☐	Consiliați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/ reprezentanții legali/ aparținătorii) că trebuie să utilizeze contracepție eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după întreruperea tratamentului. Testele de sarcină trebuie repetate la intervale adecvate.
☐	Femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/ reprezentanții legali/ aparținătorii) trebuie să fie informați în mod regulat cu privire la riscurile grave ale Fingolimod Richter asupra fătului
☐	Asigurați-vă că femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele), părinții acestora (sau reprezentanții legali) și aparținătorii primesc regulat consiliere, facilitată de <i>Cardul de reamintire al pacientei cu privire la sarcină</i>
☐	Pentru a ajuta la determinarea efectelor expunerii la Fingolimod Richter la femeile gravide cu SM (scleroză multiplă), medicii sunt încurajați să raporteze pacientele gravide care ar fi putut fi expuse la Fingolimod Richter în orice moment în timpul sarcinii (începând de la 8 săptămâni înainte de ultima menstruație) la Gedeon Richter România, Str. Cuza Vodă nr. 99-10, 540306, Târgu Mureș, România, Tel: 0040-265-257011, e-mail: pharmacovigilance@gedeon-richter.ro, pentru a permite monitorizarea acestor paciente prin colectarea sporită a datelor despre sarcină.
☐	Se recomandă vigilență pentru carcinomul bazocelular și alte neoplazii cutanate, cu examinarea pielii la fiecare 6 până la 12 luni și îndrumare spre un dermatolog dacă sunt detectate leziuni suspecte • Avertizați pacienții cu privire la expunerea la lumina soarelui fără protecție • Asigurați-vă că pacienții nu primesc concomitent fototerapie cu radiații UV-B sau fotochemoterapie PUVA
☐	Fingolimod Richter are un efect imunosupresor și poate crește riscul de a dezvolta limfoame (inclusiv micoză fungoidă) și alte malignități/neoplazii (mai ales cele cutanate) și infecții oportuniste grave. Supravegherea ar trebui să includă vigilență atât pentru afecțiunile maligne ale pielii, cât și pentru micoza fungoidă. Monitorizați îndeaproape pacienții în timpul tratamentului, în special pe cei cu boli concomitente sau factori cunoscuți, cum ar fi terapia imunosupresoară anterioară; și întrerupeți tratamentul dacă se suspectează un risc. Fingolimod Richter ar trebui întrerupt dacă se suspectează limfom. Întreruperea tratamentului ar trebui luată în considerare în mod individual la cei cu un risc suspectat.
☐	Au fost raportate cazuri de convulsii, inclusiv status epilepticus. Se recomandă vigilență pentru convulsii, în special la pacienții cu condiții subiacente sau cu antecedente preexistente sau antecedente familiale de epilepsie
☐	Monitorizați pacienții pediatrici pentru semne și simptome de depresie și anxietate
☐	Reevaluați anual beneficiul tratamentului cu Fingolimod Richter față de risc la fiecare pacient, în special la pacienții pediatrici.

⁷Doza aprobată de 0,5 mg o dată pe zi (sau 0,25 mg o dată pe zi la copii și adolescenți [≥10 ani] cu o greutate corporală ≤40 kg) pentru a fi utilizată la reluarea tratamentului, deoarece alte regimuri de dozare nu au fost aprobate.

După întreruperea tratamentului

☐	Repetăți monitorizarea primei doze ca și la inițierea tratamentului atunci când tratamentul este întrerupt pentru • O zi sau mai mult în primele 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
☐	Consiliați pacienții să raporteze imediat medicului lor semnele și simptomele de infecție timp de până la 2 luni după întreruperea tratamentului
☐	Instruiți pacienții să fie vigilenți cu semnele infecției cu meningită și LMP
☐	Verificați funcțiile hepatice: • Până la 2 luni după întreruperea tratamentului cu Fingolimod Richter
☐	Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/apartinătorii) că este necesară o contracepție eficientă timp de 2 luni după întreruperea tratamentului din cauza riscurilor grave ale Fingolimod Richter asupra fătului
☐	Sfătuiți femeile care opresc tratamentul cu Fingolimod Richter deoarece plănuiesc o sarcină că activitatea bolii lor poate reveni
☐	Se recomandă vigilență pentru posibilitatea de exacerbare severă a bolii după întreruperea tratamentului

Rezumat de îndrumări specifice pentru pacienții pediatrici

☐	Luați în considerare o schemă completă de vaccinare înainte de a începe Fingolimod Richter
☐	Consiliați pacienții și părinții/apartinătorii cu privire la efectele imunosupresoare ale Fingolimod Richter
☐	Evaluați dezvoltarea fizică (stadiul Tanner) și măsurați înălțimea și greutatea, conform standardului de îngrijire
☐	Efectuați monitorizare cardiovasculară
☐	Efectuați monitorizarea primei doze la inițierea tratamentului din cauza riscului de bradiaritmie
☐	Repetăți monitorizarea primei doze la pacienții pediatrici atunci când doza este schimbată de la 0,25 mg la 0,5 mg Fingolimod Richter o dată pe zi ⁸
☐	Subliniați pentru pacienți, părinții acestora și aparținători importanța respectării tratamentului, în special în ceea ce privește întreruperea tratamentului și necesitatea de a repeta monitorizarea primei doze
☐	Oferiți îndrumări cu privire la monitorizarea convulsiilor
☐	Oferiți îndrumări specifice sarcinii pacientelor adolescente cu potențial fertil și părinților/apartinătorilor, inclusiv Cardul de reamintire al pacientei cu privire la sarcină
☐	Pacienții pediatrici ar trebui monitorizați pentru simptomele de anxietate și depresie

⁸La pacienți copii și adolescenți (vârsta ≥ 10 ani), doza recomandată de Fingolimod Richter este de 0.25 mg o dată pe zi pentru pacienți cu greutatea corporală ≤ 40 kg, și 0.5 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea corporală >40 kg.

Raportarea reacțiilor adverse:

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Fingolimod Richter, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, 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/>

Website: www.anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

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

Gedeon Richter România SA

540306, str. Cuza Vodă nr. 99-105, Târgu Mureș, România

Biroul de farmacovigilență

Tel: 0040-265-257 011

e-mail: pharmacovigilance@gedeon-richter.ro

Raportare online: <https://www.gedeonrichter.com/ro/ro>