

Gilenya

(fingolimod)

**Lista de verificare
a medicului:**

Rezumatul recomandărilor

Considerente privind selectarea pacienților cărora să li se administreze medicamentul Gilenya (fingolimod)

Gilenya este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste) care suferă de scleroză multiplă recidivantă-remitentă (SMRR) extrem de activă*. Deși mulți pacienți sunt eligibili pentru tratament, secțiunea următoare prezintă pacienții pentru care Gilenya este contraindicat sau nerecomandat.

Aspecte de luat în considerare pentru inițierea tratamentului

Gilenya 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. Prezentăm mai jos o sinteză a cerințelor de monitorizare. Pentru mai multe informații, citiți pagina 4.

Pacienții eligibili

Pacienți adulți și copii și adolescenți eligibili (cu vârsta de 10 ani și peste) cu SMRR foarte activă, care nu au răspuns la o schemă completă și adecvată de tratament cu cel puțin un medicament de modificare a bolii sau pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă**.

Contraindicații

Sindrom cunoscut de imunodeficiență, pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste (inclusiv pacienți imunocompromiși), infecții active severe, infecții cronice active, neoplazii active cunoscute, insuficiență hepatică severă, aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III, pacienți cu bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav (dacă pacienții nu au stimulator cardiac), pacienți cu interval inițial QTc ≥ 500 msec, pacienți care, în ultimele 6 luni, au avut infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu, insuficiență cardiacă decompensată sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA), femei gravide, femei cu potențial fertil (inclusiv adolescente) care nu utilizează contracepție eficace și pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Următorii pacienți nu trebuie tratați cu Gilenya

- Femeile care alăptează

Nu se recomandă

Se va lua în considerare administrarea 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.

Utilizarea medicamentelor beta-blocante, a medicamentelor blocante ale canalelor de calciu care scad frecvența cardiacă[‡] sau a altor substanțe cunoscute care scad frecvența cardiacă[§].

- ▶ **Consultați cardiologul în legătură cu monitorizarea corespunzătoare după prima doză.**
- ▶ **Se recomandă monitorizare prelungită cel puțin peste noapte.**
- ▶
- ▶ **Consultați cardiologul cu privire la posibilitatea de a trece la medicamente care nu reduc frecvența cardiacă.**
- ▶ **Dacă nu este posibilă schimbarea medicației, prelungiți monitorizarea cel puțin peste noapte**

* Medicamentul Gilenya este indicat ca unic tratament de modificare a 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 bolii, pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă 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.

[†] Prolungirea 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);

[‡] Include verapamil sau diltiazem.

[§] Include antiaritmice de clasa Ia și clasa III, ivabradină, digoxină, medicamente anticolinesterazice sau pilocarpină.

Etapele recomandate în gestionarea pacienților tratați cu medicamentul Gilenya

Lista de verificare și schema de mai jos au rolul de a ajuta în gestionarea pacienților tratați cu Gilenya. Sunt indicate etapele și aspectele cheie de luat în considerare la începerea, continuarea sau întreruperea tratamentului.

Înainte de inițierea tratamentului

- Tratamentul cu Gilenya nu este recomandat la următorii pacienți decât dacă beneficiile anticipate depășesc riscurile potențiale:
- 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.
- Solicitați sfatul unui cardiolog referitor la cea mai bună monitorizare la inițierea tratamentului; se recomandă monitorizare prelungită cel puțin peste noapte.
- Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu care scad frecvența cardiacă (cum sunt verapamil sau diltiazem) sau alte substanțe care pot reduce frecvența cardiacă (de exemplu, ivabradin, digoxină, medicamente anticolinesterazice sau pilocarpină).
- Înainte de începerea tratamentului, solicitați sfatul unui cardiolog referitor la trecerea la medicamente care nu reduc frecvența cardiacă
- Dacă nu poate fi întreruptă administrarea medicamentelor care scad frecvența cardiacă, trebuie solicitat sfatul medicului cardiolog pentru a stabili monitorizarea la inițierea tratamentului; se recomandă monitorizare prelungită cel puțin peste noapte.
- La pacienții copii și adolescenți, trebuie evaluat stadiul Tanner, măsurate înălțimea și greutatea și efectuată o schemă completă de vaccinare, conform protocolului standard
- Asigurați-vă că pacienții nu iau în același timp medicamente antiaritmice din clasa Ia sau clasa III.
- Realizați o electrocardiogramă (EKG) și o măsurătoare inițială a tensiunii arteriale (TA) de referință.
- Tratamentele anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare nu trebuie administrate concomitent din cauza riscului apariției efectelor cumulative asupra sistemului imunitar. Din același motiv, decizia de administrare a unui tratament concomitent prelungit cu corticosteroizi trebuie luată după o evaluare 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 hemogramei.
- Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/persoanele care le îngrijesc) că Gilenya este contraindicat la femeile gravide și la cele cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive eficiente.
- Medicamentul Gilenya 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.
- Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/persoanele care le îngrijesc) că Gilenya prezintă riscuri grave pentru făt.
- Puneți la dispoziția tuturor pacienților, părinților (sau reprezentanților legali) și persoanele care îngrijesc pacienții Cardul de reamintire al pacientei cu privire la sarcină.
- Consiliați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/persoanele care le îngrijesc) să evite sarcina și să folosească metode contraceptive eficiente atât pe durata tratamentului cât și timp de 2 luni după întreruperea tratamentului. Consilierea trebuie să fie facilitată de Cardul de reamintire al pacientei cu privire la sarcină.
- Întârziati inițierea tratamentului la pacienții cu infecție activă severă până la rezolvarea infecției.
- În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de infecție cu virusul papiloma uman (HPV), inclusiv papilom, displazie, negi, cancer asociat cu HPV. Pacienților li se recomandă test de screening (inclusiv test Papanicolau) și vaccinare pentru cancerul asociat HPV, conform protocolului standard.
- Verificați prezența anticorpilor pentru virusul varicelo-zosterian la pacienții fără antecedente confirmate de varicelă sau fără documentație privind vaccinarea completă pentru varicelă. Dacă vaccinarea nu s-a făcut, se recomandă un ciclu complet de vaccinare pentru varicelă, iar începerea tratamentului trebuie amânată cu 1 lună pentru ca vaccinul să-și facă efectul complet.
- Efectuați o evaluare oftalmologică la pacienții cu antecedente de uveită sau diabet zaharat.
- Efectuați o examinare dermatologică. Pacientul trebuie îndrumat spre consult dermatologic, dacă sunt depistate leziuni suspecte care pot sugera carcinom bazocelular sau alte neoplazii cutanate (inclusiv melanom malign, carcinom cu celule scuamoase, sarcom Kaposi și carcinom cu celule Merkel).
- Furnizați pacienților, părinților și persoanelor care îngrijesc pacienții Ghidul pacientului și Ghidul părinților și persoanelor care îngrijesc pacienții.

* 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);

Algoritmul de inițiere a tratamentului

La inițierea tratamentului, toți pacienții, inclusiv copiii și adolescenții, trebuie monitorizați timp de cel puțin 6 ore, conform descrierii din algoritmul de mai jos.

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

De asemenea, procedura trebuie urmată la reluarea tratamentului, dacă Gilenya 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

De asemenea, la pacienții pentru care Gilenya nu este recomandat (vezi pagina 2), trebuie solicitat sfatul unui cardiolog referitor la monitorizarea corespunzătoare; pentru această grupă de pacienți este recomandată monitorizarea cel puțin peste noapte.

Monitorizați timp de cel puțin 6 ore

- 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

<input type="checkbox"/> Pacientul a avut nevoie de intervenție farmacologică în orice moment al perioadei de monitorizare? ▼ NU	<input type="checkbox"/> 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 Gilenya.
<input type="checkbox"/> A apărut bloc atrioventricular de grad III în orice moment al perioadei de monitorizare? ▼ NU	<input type="checkbox"/> DA Prelunghiți monitorizarea cel puțin peste noapte, până la rezolvare.
<p>La sfârșitul perioadei de monitorizare, a fost îndeplinit vreunul dintre următoarele criterii?</p> <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> DA Prelunghiți monitorizarea cel puțin peste noapte, până la rezolvare.
<input type="checkbox"/> ECG-ul indică un nou debut de bloc AV de gradul doi sau un grad mai mare sau un interval QTc ≥500 msec ▼ NU	<input type="checkbox"/> DA Prelunghiți monitorizarea cu cel puțin 2 ore și până la creșterea frecvenței cardiace
<input type="checkbox"/> La sfârșitul perioadei de monitorizare, frecvența cardiacă are cea mai mică valoare de la administrarea primei doze? ▼ NU	<input type="checkbox"/> DA Prelunghiți 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

*La pacienții copii și adolescenți (≥10 ani), doza de Gilenya aprobată este 0,25 mg o dată pe zi în cazul pacienților cu greutatea ≤40 kg și 0,5 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea >40 kg.

Pe perioada tratamentului

- Trebuie avută în vedere o evaluare oftalmologică:
 - În primele 3-4 luni de la inițierea tratamentului, pentru detectarea precoce a afectării vederii din cauza edemului macular indus de medicament
 - În timpul tratamentului la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită
 - 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 Gilenya.
 - 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 Gilenya.
 - 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.
 - Se recomandă atenție la simptomele clinice sau rezultatele examenelor RMN care sugerează leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Dacă se suspectează LMP, tratamentul cu Gilenya trebuie suspendat până la excluderea diagnosticului LMP.
 - Cazurile de LMP au apărut după aproximativ 2-3 ani de tratament în monoterapie, deși legătura exactă cu durata tratamentului nu este cunoscută.
 - Întrerupeți tratamentul pe durata infecțiilor grave
 - Verificați periodic hemoleucograma pe durata tratamentului, la 3 luni și ulterior cel puțin anual și întrerupeți tratamentul dacă numărul de limfocite este confirmat a fi $< 0,2 \times 10^9/l^*$
 - Au fost raportate unele cazuri de insuficiență hepatică acută care necesită transplant hepatic și afectare hepatică semnificativă clinic.
 - În absența simptomelor clinice:
 - Verificați valorile plasmatiche 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 Gilenya
 - Dacă valorile transaminazelor hepatice sunt mai mari de 3, dar mai puțini de 5 ori față de limita superioară a normalului (LNS), fără creșterea bilirubinemiei plasmatice, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, inclusiv monitorizarea bilirubinemiei și fosfatazei alcaline, pentru a determina dacă apar creșteri ulterioare și pentru a stabili dacă este prezentă o altă etiologie a disfuncției hepatice.
 - Dacă valorile transaminazelor hepatice sunt de cel puțin 5 ori LNS sau de cel puțin 3 ori LSN în asocierere cu orice creștere a bilirubinemiei, administrarea Gilenya trebuie întreruptă.
- Monitorizarea hepatică trebuie continuată. Dacă valorile plasmatiche revin la normal (inclusiv dacă se identifică o altă cauză a disfuncției hepatice), administrarea Gilenya poate fi reluată pe baza unei evaluări atente a raportului beneficiu/risc al pacientului.*
- Femeile nu trebuie să rămână gravide pe durata tratamentului. Întrerupeți tratamentul, dacă pacienta rămâne gravidă. Administrarea Gilenya trebuie oprită cu 2 luni înainte de planificarea unei sarcini 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 Gilenya 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 Gilenya asupra fătului
 - Asigurați-vă că la femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele), părinții (sau reprezentanții legali) și persoanele care îngrijesc pacienții sunt consiliați periodic, pe baza Cardului de reamintire al pacientei cu privire la sarcină.
 - Pentru a determina efectele expunerii la medicamentul Gilenya la femeile gravide diagnosticate cu scleroză multiplă (SM), se recomandă medicilor să raporteze către Novartis cazurile de paciente gravide care este posibil să fi fost expuse la Gilenya în orice moment pe durata sarcinii (începând cu 8 săptămâni înainte de ultima menstruație) apelând numărul +4021 310 44 30 sau prin e-mail la drugsafety.romania@novartis.com pentru a permite monitorizarea acestor paciente prin Programul de monitorizare intensivă a rezultatelor sarcinii (PRIM-Pregnancy Outcomes Intensive Monitoring Program). De asemenea, medicii pot înscrie pacientele cu SM gravide aflate în îngrijirea lor în Registrul sarcinilor expuse la Gilenya apelând numărul +4021 310 44 30 sau prin e-mail la drugsafety.romania@novartis.com.
 - 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.
 - Asigurați-vă că pacienții nu sunt tratați concomitent cu fototerapie cu radiații UV-B sau fotochimioterapie PUVA.
 - Medicamentul Gilenya are un efect imunosupresor și poate crește riscul de dezvoltare a limfoamelor (inclusiv micozită fungoidă) și a altor neoplazii (mai ales cutanate) și a infecțiilor oportuniste grave. Supravegherea trebuie să includă vigilență atât pentru neoplazii cutanate, cât și

* 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 ≤ 40 kg] la reluarea tratamentului, deoarece nu au fost aprobate alte scheme de doze.

- pentru micoze fungoide. Monitorizați atent pacienții pe durata tratamentului, mai ales pe cei cu afecțiuni concomitente sau factori cunoscuți, cum este terapia anterioară cu imunosupresoare și întrerupeți tratamentul, dacă există suspiciunea vreunui risc.
- Au fost raportate cazuri de convulsii, inclusiv status epilepticus. Se recomandă vigilență la convulsii, mai ales la pacienții cu boli preexistente sau cu antecedente sau istoric familial de epilepsie.
 - Monitorizați pacienții copii și adolescenți pentru depistarea semnelor și a simptomelor de depresie și anxietate
 - Reevaluați anual beneficiul tratamentului cu Gilenya în raport cu riscul acestuia la fiecare pacient, în special la copii și adolescenți.

După întreruperea tratamentului

- Se recomandă aceeași monitorizare ca cea după administrarea primei doze și în cazul inițierii tratamentului când acesta este întrerupt pentru
 - o zi sau mai mult în primele 2 săptămâni de tratament
 - mai mult de 7 zile în săptămânile 3 și 4
 - mai mult de două săptămâni după prima lună de tratament
- Recomandați pacienților să vă informeze imediat, dacă apar semne și simptome de infecție în primele 2 luni după întrerupere
 - Instruiți pacienții să fie atenți la semnele de encefalită, meningită sau meningoencefalită și LMP
- Informați femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescentele și părinții/persoanele care le îngrijesc) că folosirea unor metode contraceptive eficiente este necesară timp de 2 luni după întreruperea tratamentului date fiind riscurile grave ale tratamentului cu Gilenya asupra fătului
- Informați femeile care opresc tratamentul cu Gilenya din cauza faptului că planifică o sarcină despre faptul că activitatea bolii se poate relua
- Se recomandă vigilență față de posibilitatea de exacerbare severă a bolii după întreruperea tratamentului.
 - În cazurile de exacerbare severă, trebuie inițiat tratamentul adecvat

Rezumat al recomandărilor specifice pentru pacienții copii și adolescenți

- Luați în considerare un program complet de vaccinare înainte de a iniția tratamentul cu medicamentul Gilenya
- Consiliați pacienții și părinții/persoanele care îi îngrijesc cu privire la efectele imunosupresoare ale medicamentului Gilenya
- Evaluați dezvoltarea fizică (stadializarea Tanner) și măsurați înălțimea și greutatea conform protocolului standard
- Efectuați monitorizarea cardiovasculară
- Efectuați aceeași monitorizare după administrarea primei doze ca și în cazul inițierii tratamentului din cauza riscului de bradiaritmie
- Procedura de monitorizare după prima doză trebuie repetată în cazul pacienților copii și adolescenți atunci doza este modificată de la 0,25 mg la 0,5 mg Gilenya o dată pe zi.*
- Subliniați importanța complianței la tratament a pacienților, în special în ceea ce privește întreruperea tratamentului și necesitatea de a repeta monitorizarea la prima doză
- Monitorizați pacientul pentru semne și simptome ale depresiei și anxietății
- Furnizați recomandări privind monitorizarea convulsiilor

* La pacienții copii și adolescenți (≥10 ani), doza de Gilenya aprobată este 0,25 mg o dată pe zi în cazul pacienților cu greutatea ≤40 kg și 0,5 mg o dată pe zi pentru pacienții cu greutatea >40 kg.

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

Fax: +4 0213 163 497

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:

Novartis Pharma Services România S.R.L.

Strada Gara Herăstrău nr. 2, etaj 10, sector 2,

020276 - București, România

Tel.: +4021 310 44 30

Fax: +4021 310 40 29

e-mail: drugsafety.romania@novartis.com