

Jurnalul pacientului cu SM



Aceste îndrumări sunt un rezumat - vă rugăm să citiți ghidul complet pentru mai multe informații.

Acest ghid nu are scopul de a înlocui prospectul sau discuțiile pe care le aveți cu medicul dumneavoastră sau cu alți profesioniști din domeniul sănătății care se ocupă de tratamentul dumneavoastră.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

La adulți, doza recomandată de fingolimod este de o capsulă 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrate oral, o dată pe zi.
- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală >40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

Când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăriri ca la inițierea tratamentului.

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze ca și în cazul inițierii tratamentului când acesta este întrerupt pentru

- 1 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.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Gilenya trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Fingolimod nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală în cadrul studiilor pivot privind scleroza multiplă. Pe baza studiilor farmacologice clinice, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă.

Insuficiență hepatică

Gilenya nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). Deși nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, trebuie procedat cu precauție când se începe tratamentul la acești pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fingolimod la copii cu vârsta sub 10 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Există date foarte limitate disponibile la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani

MOD DE ADMINISTRARE

Acest medicament este pentru administrare orală.

Gilenya poate fi luat cu sau fără alimente.

Capsulele trebuie înghițite întotdeauna intacte, fără a fi deschise.

CONTRAINDICAȚII

- Sindrom imunodeficiar.
- Pacienți cu risc crescut de infecții oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv cei cărora li se administrează în prezent terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapiile anterioare).
- Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
- Neoplazii active.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- Pacienți care în ultimele 6 luni au avut infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitor (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV New York Heart Association (NYHA).
- Pacienți cu aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmie cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.
- Pacienți cu bloc AV Mobitz II de gradul doi sau trei, sindromul sinusului bolnav sau care nu au pacemaker.
- Pacienți cu interval QTc la momentul inițial ≥ 500 msec.
- În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

Bradiaritmie

Începerea tratamentului duce la diminuarea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate fi asociată și cu întârzieri ale conducerii atrioventriculare, inclusiv raportări izolate de bloc AV complet tranzitoriu, cu remitere spontană.

După administrarea primei doze, scăderea frecvenței cardiace începe în interval de o oră și atinge valoarea maximă în 6 ore. Efectul de după administrarea dozei persistă în decursul următoarelor zile, deși, de regulă, este mai ușor și, de regulă, dispare în următoarele săptămâni. În cazul administrării continue, frecvența cardiacă medie revine spre valoarea inițială în interval de o lună. Cu toate acestea, este posibil ca la unii pacienți frecvența cardiacă să nu revină la valoarea inițială până la sfârșitul primei luni de tratament. Tulburările de conducere au fost, în general, tranzitorii și asimptomatice. De obicei, acestea nu necesită tratament și se remit în primele 24 de ore de tratament. Dacă este necesar, scăderea frecvenței cardiace indusă de fingolimod este reversibilă prin administrarea parenterală de doze de atropină sau isoprenalină.

Tuturor pacienților trebuie să li se efectueze un ECG și să li se măsoare tensiunea arterială înaintea administrării primei doze de Gilenya și la 6 ore după aceasta. Toți pacienții trebuie ținuti sub observație o perioadă de 6 ore pentru depistarea semnelor și simptomelor bradicardiei, cu măsurarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a ECG-ului în această perioadă de 6 ore.

Atunci când pacienții trec de la administrarea zilnică a dozei de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, se recomandă aceleași măsuri de precauție ca la administrarea primei doze.

În cazul în care apar simptome asociate bradiaritmiei după administrarea dozei, trebuie început tratamentul adecvat afecțiunii și trebuie continuată urmărirea pacientului până la remiterea simptomelor. Dacă un pacient necesită tratament medicamentos în

timpul urmării după administrarea primei doze, trebuie instituită monitorizare peste noapte într-o unitate medicală și urmărirea după administrarea primei doze trebuie repetată după administrarea celei de-a doua doze de Gilenya.

Dacă frecvența cardiacă la 6 ore atinge valoarea cea mai mică de la administrarea primei doze (sugerând faptul că este posibil ca efectul farmacodinamic maxim asupra cordului să nu fie încă vizibil), urmărirea trebuie prelungită cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou. În plus, dacă, după 6 ore, frecvența cardiacă este <45 bpm la adulți, <55 bpm la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste sau <60 bpm la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și sub 12 ani sau ECG-ul indică un nou debut de bloc AV de gradul doi sau un grad mai mare sau un interval QTc ≥ 500 msec, trebuie să se prelungească urmărirea (cel puțin monitorizare peste noapte) până la rezolvarea simptomelor. De asemenea, apariția în orice moment a oricărui bloc AV de gradul III trebuie să ducă la prelungirea urmării (cel puțin monitorizare peste noapte).

Efectele asupra frecvenței cardiace și conducerii atrioventriculare pot apărea la reluarea tratamentului cu fingolimod în funcție de durata întreruperii și perioada scursă de la inițierea tratamentului. Se recomandă aceeași monitorizare după administrarea primei doze ca și în cazul inițierii tratamentului când acesta este întrerupt.

Din cauza riscului apariției de tulburări grave ale frecvenței cardiace sau bradicardie semnificativă, Gilenya nu trebuie administrat la pacienții cu bloc cardiac sino-atrial, antecedente de bradicardie simptomatică, sincopă recurentă sau stop cardiac sau la pacienții cu prelungire semnificativă a QT (QTc >470 msec [pacienți adulți, de sex feminin] , QTc >460 msec [pacienți copii și adolescenți, de sex feminin] sau >450 msec [pacienți adulți, adolescenți și copii, de sex masculin]), hipertensiune arterială necontrolată sau apnee nocturnă severă. La acești pacienți, tratamentul cu Gilenya trebuie avut în vedere numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri. Dacă tratamentul este luat în considerare la acești pacienți trebuie cerut sfatul unui cardiolog înainte de începerea tratamentului, pentru a stabili

supravegherea optimă. Se recomandă urmărirea prelungită, cel puțin peste noapte, pentru începerea tratamentului.

Efecte imunosupresoare

Fingolimod are un efect imunosupresor care predispune pacienții la un risc de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții oportuniste care pot fi letale, și crește riscul dezvoltării limfoamelor și altor neoplazii, mai ales cutanate.

Infecții

Un efect farmacodinamic esențial al fingolimod este scăderea numărului de limfocite periferice, dependent de doză, la 20-30% dintre valorile inițiale. Acesta este cauzat de sechestrarea reversibilă a limfocitelor în țesuturile limfoide.

Înainte de începerea tratamentului cu Gilenya, trebuie obținută o hemoleucogramă (HLG) (vechime de cel mult 6 luni sau după întreruperea tratamentului anterior). Pe perioada tratamentului se recomandă evaluări periodice ale HLG, în luna 3 și cel puțin anual după aceea, dar și în cazul apariției semnelor de infecție. Dacă se obțin valori $<0,2 \times 10^9/l$ la numărătoarea limfocitelor, acestea trebuie să ducă la întreruperea tratamentului până la normalizarea valorilor, deoarece, în studiile clinice, tratamentul cu fingolimod a fost întrerupt la pacienți cu număr absolut de limfocite $<0,2 \times 10^9/l$.

Începerea tratamentului cu Gilenya trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

Efectele Gilenya asupra sistemului imunitar pot crește riscul de apariție al infecțiilor, inclusiv infecții oportuniste. Trebuie utilizate strategii de diagnostic și terapeutice eficiente la pacienții cu simptome de infecție în timpul tratamentului. Când se evaluează un pacient cu suspiciune de infecție care poate fi gravă, trebuie avută în vedere trimiterea acestuia la un medic cu experiență în tratarea infecțiilor. În timpul tratamentului, pacienții trebuie instruiți să informeze prompt medicului de apariția simptomelor de infecție.

Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie avute în vedere întreruperea tratamentului cu Gilenya și reevaluarea raportului beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului.

Eliminarea fingolimodului după întreruperea tratamentului poate dura până la două luni și, prin urmare, vigilența pentru depistarea infecției trebuie continuată pe parcursul acestei perioade.

Pacienții trebuie instruiți să raporteze simptomele de infecție timp de până la 2 luni după întreruperea tratamentului cu fingolimod.

Infecție cu virusul herpes

La administrarea Gilenya, în orice moment al tratamentului, au apărut cazuri grave, cu potențial letal, și uneori letale de encefalită, meningită sau meningoencefalită cauzate de virusul herpes sau varicela zoster. Dacă apar encefalita, meningita sau meningoencefalita, administrarea Gilenya trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament adecvat pentru infecția respectivă.

Pacienților trebuie să li se evalueze imunitatea la varicelă (vărsat de vânt) înainte de începerea tratamentului cu Gilenya. Se recomandă ca pacienții care nu au antecedente de vărsat de vânt confirmate de un profesionist din domeniul sănătății sau documentație care să ateste efectuarea schemei complete de vaccinare cu vaccin pentru varicelă să fie supuși testării pentru detectarea anticorpilor la virusul Varicelă zoster (VVZ) înainte de începerea tratamentului cu fingolimod. La pacienții cu rezultat negativ la testul anticorpilor, se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin pentru varicelă, înainte de începerea tratamentului cu Gilenya. Inițierea tratamentului cu fingolimod trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se asigura instalarea efectului complet al vaccinării.

Meningită criptococică

Au fost raportate cazuri de meningită criptococică (o infecție fungică), uneori letală, în experiența de după punerea pe piață, după aproximativ 2-3 ani de tratament, deși nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului. Pacienții care prezintă simptome și semne ale meningitei criptococice (de exemplu, cefalee însoțită de modificări

psihice, cum sunt confuzie, halucinații și/sau modificări ale personalității) trebuie să fie supuși unei prompte evaluări în scopul diagnosticării. Dacă se stabilește diagnosticul de meningită criptococică, trebuie întreruptă administrarea fingolimod și trebuie inițiat tratament adecvat. Trebuie efectuată o examinare multidisciplinară (și anume, de către un medic specialist în boli infecțioase) dacă este necesară reinițierea administrării fingolimod.

Eliminarea fingolimod după întreruperea tratamentului poate dura până la două luni, și de aceea, vigilența cu privire la posibilitatea apariției infecției trebuie continuată pe întreaga perioadă. Pacienții trebuie instruiți să raporteze simptomele de infecție timp de până la 2 luni de la întreruperea tratamentului cu fingolimod.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

După obținerea autorizației de punere pe piață, la administrarea tratamentului cu fingolimod, a fost raportată apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP)).

LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul John Cunningham (JCV), care poate fi letală sau poate determina handicap sever. Cazurile de LMP au apărut după aproximativ 2-3 ani de tratament în monoterapie, fără o expunere anterioară la natalizumab. Deși riscul estimat pare să crească odată cu creșterea expunerii cumulate în timp, nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului. Alte cazuri de LMP au apărut la pacienții tratați anterior cu natalizumab, cunoscându-se faptul că natalizumabul este asociat cu apariția LMP. LMP poate apărea numai în prezența unei infecții cu JCV. Dacă se fac teste pentru depistarea JCV, trebuie avut în vedere faptul că influența limfopeniei asupra acurateții testării pentru detectarea anticorpilor anti-JCV nu a fost studiată la pacienții tratați cu fingolimod. De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că un rezultat negativ la testul pentru detectarea anticorpilor anti-JCV nu exclude posibilitatea unei infectări ulterioare cu JCV. Înainte de începerea tratamentului cu fingolimod, trebuie să fie disponibil rezultatul unei examinări RMN (de obicei, nu mai vechi de 3 luni), care va fi utilizat ca punct de referință. Modificările RMN pot fi observate înainte de

apariția semnelor sau simptomelor clinice. În timpul efectuării examinării RMN de rutină (în conformitate cu recomandările naționale și locale), medicii trebuie să fie atenți pentru a depista leziuni care să sugereze prezența LMP. Examenul RMN poate fi considerat parte din strategia de vigilență sporită la pacienții considerați a prezenta risc crescut de apariție a LMP. La pacienții tratați cu fingolimod, au fost raportate cazuri de LMP asimptomatice, depistate pe baza rezultatelor examenului RMN, precum și prezența ADN JCV în lichidul cefalorahidian. Dacă se suspicionează LMP, trebuie efectuată imediat o examinare RMN pentru diagnosticare și trebuie suspendat tratamentul cu fingolimod, până când diagnosticul LMP este exclus.

Infecție cu papiloma virus

Infecția cu papiloma virus (HPV), inclusiv papiloame, displazie, negi și neoplazie asociată cu HPV, a fost raportată pe durata tratamentului cu fingolimod, în contextul de după punerea pe piață. Date fiind proprietățile imunosupresoare ale fingolimod, înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod, trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva HPV, urmându-se recomandările privind vaccinarea. Conform protocolului medical standard, se recomandă un screening pentru neoplazii, inclusiv efectuarea testului Papanicolau.

Edemul macular

Edemul macular, cu sau fără simptome vizuale, a fost raportat la 0,5% dintre pacienții tratați cu fingolimod 0,5 mg, apărând mai ales în primele 3-4 luni de tratament. Ca urmare, se recomandă o evaluare oftalmologică la 3-4 luni de la inițierea tratamentului. Dacă pacienții raportează tulburări de vedere în orice moment pe durata tratamentului, trebuie efectuată o examinare a fundului de ochi, inclusiv a maculei.

Pacienții cu antecedente de uveită și pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc crescut de apariție a edemului macular. Fingolimod nu a fost studiat la pacienții cu scleroză multiplă care au și diabet zaharat. Se recomandă ca pacienții cu scleroză multiplă și diabet zaharat sau cu antecedente de uveită să fie evaluați oftalmologic

anterior începerii tratamentului și să fie evaluați ulterior în timpul tratamentului.

Nu a fost evaluată continuarea tratamentului la pacienții cu edem macular. Se recomandă ca tratamentul să fie întrerupt dacă pacientul prezintă edem macular. Decizia de a relua tratamentul cu Gilenya după remiterea edemului macular trebuie să aibă în vedere posibilele beneficii și riscuri pentru fiecare pacient în parte.

Afectare hepatică

La pacienții cu scleroză multiplă tratați cu fingolimod, au fost raportate valori crescute ale enzimelor hepatice, mai ales ale alaninaminotransaminazei (ALT), dar și ale gama glutamil transferazei (GGT) și aspartataminotransaminazei (AST). Au fost raportate și unele cazuri de insuficiență hepatică acută, care necesită transplant renal, și afectare hepatică clinic semnificativă. Semnele afectării hepatice, inclusiv valori plasmatiche mult crescute ale enzimelor hepatice și hiperbilirubinemie totală, au apărut la un interval de numai zece zile de la prima doză și au fost, de asemenea, raportate, după utilizare prelungită. În cadrul studiilor clinice, au avut loc creșteri de 3 ori sau mai mult peste limita superioară a valorilor normale (LSN) ale ALT la 8,0% dintre pacienții adulți tratați cu fingolimod 0,5 mg, comparativ cu 1,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Creșterile de 5 ori ale LSN au apărut la 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod și la 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cadrul studiilor clinice, tratamentul cu fingolimod a fost întrerupt dacă creșterea a depășit valori de 5 ori mai mari decât LSN. Recurența creșterilor valorilor transaminazelor hepatice a apărut la reluarea tratamentului la unii pacienți, susținând o relație între acestea și fingolimod. În cadrul studiilor clinice, creșterile valorilor transaminazelor au apărut în orice moment în timpul tratamentului, deși majoritatea au apărut în primele 12 luni. Valorile transaminazelor plasmatiche au revenit la normal în aproximativ 2 luni de la întreruperea tratamentului cu fingolimod.

Fingolimod nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni hepatice severe preexistente (Child-Pugh clasa C) și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

Din cauza proprietăților imunosupresoare ale fingolimod, începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu hepatită virală activă, până la remiterea acesteia.

Trebuie să fie disponibile valori recente (adică din ultimele 6 luni) ale transaminazelor și bilirubinei, înainte de începerea tratamentului. În absența simptomelor clinice, trebuie monitorizate valorile plasmatice ale transaminazelor hepatice și valorile plasmatice ale bilirubinei în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și, ulterior, periodic, până la 2 luni de la întreruperea administrării Gilenya. În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt mai mari de 3, dar mai puțin de 5 ori LNS, fără creșterea bilirubinemiei plasmatice, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, inclusiv monitorizarea bilirubinemiei 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 de minimum 5 ori LNS sau de minimum 3 ori LNS, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, administrarea Gilenya trebuie întreruptă. Trebuie continuată monitorizarea hepatică. Dacă valorile plasmatice 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 risc-beneficiu al pacientului.

Pacienților care prezintă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, cum sunt greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, anorexie sau icter și/sau urină închisă la culoare, trebuie să li se verifice prompt valorile enzimelor hepatice și bilirubinei, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se confirmă citoliză hepatică semnificativă. Tratamentul nu trebuie reluat dacă nu poate fi stabilită o altă etiologie plauzibilă pentru semnele și simptomele afectării hepatice.

Deși nu există date pentru a stabili dacă pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente prezintă risc crescut de creștere a valorilor serice

ale funcției hepatice la administrarea Gilenya, trebuie să se administreze cu precauție Gilenya la pacienți cu antecedente de afecțiuni hepatice majore.

Efecte asupra tensiunii arteriale

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată medicamentos au fost excluși din studiile clinice anterioare punerii pe piață și se recomandă atenție specială dacă pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată sunt tratați cu Gilenya.

În cadrul studiilor clinice privind SM, pacienții tratați cu fingolimod 0,5 mg au prezentat o creștere medie de aproximativ 3 mmHg a tensiunii arteriale sistolice și de aproximativ 1 mmHg a tensiunii arteriale diastolice, creșterea fiind detectată inițial la aproximativ 1 lună de la începerea tratamentului și persistând odată cu continuarea tratamentului. În cadrul unui studiu placebo-controlat, cu durata de doi ani, s-a raportat hipertensiunea arterială ca reacție adversă la 6,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg și la 3,3% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată regulat în timpul tratamentului.

Efecte respiratorii

Au fost observate scăderi minore, dependente de doză, ale valorilor volumului expirator forțat (FEV1) și ale capacității de difuzie pentru monoxidul de carbon (CDMC), în timpul tratamentului cu fingolimod, începând cu luna 1, acestea rămânând constante ulterior. Gilenya trebuie administrat cu precauție la pacienți cu boală respiratorie severă, fibroză pulmonară și afecțiuni pulmonară cronică obstructivă.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile

Au fost raportate cazuri rare de sindrom al encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) la administrarea unei doze de 0,5 mg în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață.

Simptomele raportate au inclus instalarea bruscă a cefaleei severe, grețurilor, vărsăturilor, status-ului mintal modificat, tulburărilor de vedere și crizelor convulsive. Simptomele SEPR sunt, de regulă, reversibile, dar pot evolua până la accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic. Diagnosticarea și tratarea cu întârziere pot duce la sechele neurologice permanente. Dacă se suspectează existența SEPR, tratamentul Gilenya trebuie oprit.

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea eficacității și siguranței fingolimod la trecerea de la tratamentul cu teriflunomid, dimetil fumarat sau alemtuzumab la Gilenya. Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii la terapia cu Gilenya, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și modul de acțiune ale celui alt tratament trebuie avute în vedere, pentru a evita apariția unei reacții imunologice suplimentare, în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu Gilenya, pentru a se asigura faptul că s-a remis orice reacție imunologică la tratamentul anterior (adică citopenie).

În general, se poate iniția tratamentul cu Gilenya imediat după întreruperea administrării interferon sau glatiramer acetat.

În ce privește dimetil fumaratul, perioada de eliminare completă trebuie să fie suficientă pentru normalizarea HLG, înainte de inițierea tratamentului cu Gilenya.

Datorită timpului prelungit de înjumătățire plasmatică prin eliminare a natalizumab, eliminarea durează, de obicei, până la 2-3 luni după întreruperea tratamentului cu natalizumab. De asemenea, teriflunomid este eliminat lent din plasmă. Fără o procedură accelerată de eliminare, clearance-ul teriflunomidului din plasmă poate dura de la câteva luni la 2 ani. Se recomandă o procedură de eliminare accelerată, așa cum este precizat în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru teriflunomid sau, ca alternativă, perioada de eliminare completă nu trebuie să fie mai scurtă de 3,5 luni. Este

necesară precauție privind posibilele efecte imunologice concomitente când se face trecerea de la natalizumab sau teriflunomid la Gilenya.

Alemtuzumab are efecte imunosupresoare profunde și prelungite. Deoarece durata reală a acestor efecte nu este cunoscută, inițierea tratamentului cu Gilenya după administrarea de alemtuzumab nu este recomandată dacă beneficiile acestui tratament nu depășesc riscurile asociate, evaluarea fiind necesară pentru fiecare pacient în parte.

Decizia de administrare a unui tratament concomitent prelungit cu corticosteroizi trebuie luată după o evaluare atentă.

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP450

Administrarea concomitentă a fingolimod cu inductori puternici ai CYP450 trebuie efectuată cu precauție. Administrarea concomitentă cu preparatele cu sunătoare nu este recomandată.

Neoplazii

Neoplazii cutanate

Carcinomul bazocelular (CBC) și alte neoplazii cutanate, inclusiv melanom malign, carcinom cu celule scuamoase, sarcom Kaposi și carcinom cu celule Merkel, au fost raportate la pacienții tratați cu Gilenya. Este necesară precauție pentru depistarea leziunilor cutanate și se recomandă evaluarea medicală a pielii la inițierea tratamentului, și ulterior la intervale de 6 până la 12 luni, în funcție de decizia medicului. Pacientul trebuie îndrumat spre consult dermatologic dacă se observă apariția unor leziuni suspecte.

Dat fiind că există un risc posibil de apariție a unor excrescențe cutanate maligne, pacienții tratați cu fingolimod trebuie avertizați cu privire la expunerea la lumina solară fără protecție. Acești pacienți nu trebuie tratați concomitent cu fototerapie cu radiații UV-B sau fotochemoterapie PUVA.

Limfoame

În studiile clinice și după punerea pe piață, au existat cazuri de limfom. Cazurile raportate au fost diverse din punctul de vedere al naturii acestora, în principal, limfom non-Hodgkin, inclusiv limfom cu celule B și T. Au fost observate cazuri de limfom cutanat cu celule T (micoză fungoidă). De asemenea, a fost observat un caz letal de limfom cu celule B, determinat de virusul Epstein-Barr (EBV). Dacă se suspicionează apariția limfomului, administrarea tratamentului trebuie întreruptă.

Femei cu potențial fertil

Din cauza riscului pentru făt, fingolimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente. Înainte de inițierea tratamentului, femeile cu potențial fertil trebuie informate cu privire la riscul pentru făt, trebuie să obțină un rezultat negativ la testul de sarcină și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 2 luni de la întreruperea definitivă a tratamentului.

Leziuni asociate tumefacției

Au fost raportate cazuri rare de leziuni cu tumefacție asociate cu recidiva SM în contextul de după punerea pe piață. În cazul recidivelor severe, trebuie efectuat un examen RMN, pentru a exclude existența leziunilor asociate tumefacției. Medicul trebuie să aibă în vedere întreruperea definitivă a tratamentului în funcție de beneficiile și riscurile individuale.

RELUAREA ACTIVITĂȚII BOLII (RECIDIVĂ) DUPĂ ÎNTRERUPERA DEFINITIVĂ A FINGOLIMOD

În contextul de după punerea pe piață, s-a observat rar o exacerbare severă a bolii la unii pacienți care au încetat administrarea de fingolimod. În general, aceasta a fost observată în interval de 12 săptămâni de la întreruperea definitivă a fingolimod, dar a fost raportată timp de până la 24 săptămâni de la întreruperea definitivă a fingolimod. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție la întreruperea

terapiei cu fingolimod. Dacă întreruperea definitivă a fingolimod este considerată necesară, trebuie avută în vedere posibilitatea reapariției unei activități excepțional de crescute a bolii și pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semne și simptome relevante și trebuie început tratament adecvat după cum este necesar.

ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Dacă se ia decizia de întrerupere a tratamentului cu Gilenya, este necesar un interval de 6 săptămâni fără tratament, pe baza timpului de înjumătățire plasmatică, pentru eliminarea fingolimod din circulație. La majoritatea pacienților, numărul de limfocite revine la normal, în mod progresiv, într-un interval de 1-2 luni de la întreruperea tratamentului deși recuperarea completă poate dura semnificativ mai mult la unii pacienți. Inițierea altor tratamente în acest interval de timp va duce la expunerea concomitentă la fingolimod. Utilizarea imunosupresoarelor imediat după întreruperea tratamentului cu Gilenya poate avea un efect aditiv asupra sistemului imunitar și, ca urmare, se recomandă precauție.

De asemenea, se recomandă precauție la încetarea tratamentului cu fingolimod din cauza riscului de recidivă (vezi „Reluarea activității bolii (recidivă) după întreruperea definitivă a fingolimod” de mai sus). Dacă întreruperea administrării Gilenya este considerată necesară, pacienții trebuie monitorizați în această perioadă pentru a se depista semne relevante ale unei posibile recidive.

Interferența cu testele de laborator

Deoarece fingolimod scade numărul de limfocite din sânge prin redistribuție la nivelul organelor limfoide secundare, numărul limfocitelor periferice nu poate fi utilizat pentru a evalua numărul de limfocite la un pacient tratat cu Gilenya. Analizele de laborator care implică utilizarea celulelor mononucleare circulante necesită volume mai mari de sânge, din cauza scăderii numărului de limfocite circulante.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți este similar celui de la adulți. Prin urmare, atenționările și precauțiile pentru adulți se aplică și la pacienții copii și adolescenți.

În special, trebuie avute în vedere următoarele atunci când se prescrie Gilenya la pacienți copii și adolescenți:

- Precauțiile trebuie respectate la momentul administrării primei doze. Atunci când pacienții trec de la administrarea zilnică a dozei de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, se recomandă aceleași măsuri de precauție ca la administrarea primei doze.
- În studiul controlat D2311, efectuat la copii și adolescenți, au fost raportate cazuri de convulsii, anxietate, stare depresivă și depresie, cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu fingolimod, comparativ cu pacienți tratați cu interferon beta-1a. Este necesară precauție la această subcategorie de pacienți.
- Au fost observate creșteri ușoare, izolate, ale bilirubinemiei, la pacienții copii și adolescenți tratați cu Gilenya.
- Se recomandă ca, înainte de a începe terapia cu Gilenya, pacienții copii și adolescenți să efectueze toate imunizările, în conformitate cu recomandările curente privind imunizarea.
- Există date foarte limitate disponibile la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani, cu greutate corporală sub 40 kg sau cu stadiul Tanner <2. Este necesară precauție la aceste subcategorii de pacienți, date fiind informațiile foarte limitate disponibile din studiul clinic.
- Nu sunt disponibile date privind siguranța de lungă durată la copii și adolescenți.

INTERACȚIUNI CU ALTE MEDICAMENTE ȘI ALTE FORME DE INTERACȚIUNE

Tratamente anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare

Tratamentele anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare nu trebuie administrate concomitent, din cauza riscului apariției efectelor cumulative asupra sistemului imunitar.

De asemenea, trebuie avută grijă la trecerea pacienților de la tratamente cronice cu efecte asupra sistemului imunitar, cum sunt natalizumab, teriflunomidă sau mitoxantron. În studiile clinice privind scleroza multiplă, tratamentul concomitent al recidivelor, care constă în administrarea pe termen scurt a corticosteroizilor, nu a fost asociat cu o rată crescută a apariției infecțiilor.

Vaccinare

În timpul tratamentului și până la două luni de la întreruperea tratamentul cu Gilenya, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă. Utilizarea vaccinurilor cu microorganisme vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată.

Substanțe care induc bradicardia

Fingolimod a fost studiat în administrare concomitentă cu atenolol și diltiazem. Când fingolimod a fost administrat concomitent cu atenolol în cadrul unui studiu privind interacțiunile medicamentoase la voluntari sănătoși, a avut loc o scădere suplimentară cu 15% a frecvenței cardiace la inițierea tratamentului cu fingolimod, efect care nu a fost observat la administrarea concomitentă cu diltiazem.

Tratamentul cu Gilenya nu trebuie inițiat la pacienți cărora li se administrează beta-blocante sau alte substanțe care pot scădea frecvența cardiacă, cum sunt antiaritmice clasa Ia și III, blocante ale canalelor de calciu (cum sunt verapamil sau diltiazem), ivabradină, digoxină, substanțe anticolinesterazice sau pilocarpină, din cauza efectelor cumulative posibile asupra frecvenței cardiace. Dacă este avut în vedere tratamentul cu Gilenya la acești pacienți, trebuie

solicitat sfatul medicului cardiolog privind schimbarea tratamentului la medicamente care nu încetinesc frecvența cardiacă sau trebuie efectuată o monitorizare adecvată pentru inițierea tratamentului, recomandându-se monitorizare prelungită, cel puțin peste noapte, dacă nu poate fi întreruptă administrarea medicamentelor care scad frecvența cardiacă.

Interacțiuni farmacocinetice ale altor substanțe asupra fingolimod

Fingolimod este metabolizat, în principal, prin intermediul CYP4F2. Alte enzime precum CYP3A4 pot, de asemenea, contribui la metabolizarea acestuia, mai ales în cazuri inductorilor puternici ai CYP3A4. Se anticipează că inhibitorii potenți ai proteinelor transportatoare nu vor influența disponibilitatea fingolimod. Administrarea concomitentă a fingolimod cu ketoconazol a dus la o creștere de 1,7 ori a expunerii la fingolimod și fingolimod fosfat (ASC) prin inhibarea CYP4F2.

Trebuie procedat cu precauție la administrarea substanțelor care pot inhiba CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, unele macrolide, cum sunt claritromicina sau telitromicina).

Administrarea concomitentă de carbamazepină 600 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru, cu o doză unică de fingolimod 2 mg a scăzut ASC a fingolimod și a metabolitului său cu aproximativ 40%.

Alți inductori puternici ai enzimei CYP3A4, de exemplu, rifampicină, fenobarbital, fenitoină, efavirenz și sunătoare, pot scădea ASC a fingolimod și metabolitului său cel puțin în această măsură.

Deoarece acest lucru poate afecta eficacitatea, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu precauție. Totuși, administrarea concomitentă cu sunătoare nu este recomandată

Interacțiuni farmacocinetice ale fingolimod asupra altor substanțe

Este improbabil ca fingolimod să interacționeze cu substanțe care sunt eliminate în principal prin enzimele CYP450 sau prin substraturi ale principalelor proteine transportatoare.

Administrarea concomitentă a fingolimod cu ciclosporină nu a prezentat nicio modificare a expunerii la ciclosporină sau a expunerii la fingolimod. Ca urmare, nu se anticipează că fingolimod va modifica farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi CYP3A4.

Administrarea concomitentă a fingolimod cu contraceptive orale (etinilestradiol și levonorgestrel) nu a prezentat nicio modificare a expunerii la contraceptivele orale. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu contraceptive orale care conțin alte progestative, totuși, nu se anticipează niciun efect al fingolimod asupra expunerii lor.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția la femei

Fingolimod este contraindicat la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficace. Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului la femeile cu potențial fertil, trebuie să existe un rezultat negativ la testul de sarcină și trebuie asigurată consiliere cu privire la posibila apariție a unui risc grav pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze contracepție eficientă pe durata tratamentului și timp de 2 luni de la întreruperea definitivă a tratamentului cu Gilenya, deoarece eliminarea fingolimod din organism durează aproximativ 2 luni după oprirea definitivă a tratamentului.

Sunt incluse, de asemenea, măsuri specifice în Pachetul cu informații pentru medici. Aceste măsuri trebuie implementate înainte de prescrierea fingolimod pacientelor și pe durata tratamentului.

La întreruperea terapiei cu fingolimod pentru planificarea unei sarcini, trebuie avută în vedere recidiva bolii.

Sarcina

Pe baza experienței la om, datele de după punerea pe piață sugerează faptul că utilizarea fingolimod este asociată cu un risc de două ori mai mare de apariție a malformațiilor congenitale majore,

atunci când este administrat pe durata sarcinii, comparativ cu incidența observată la populația generală (2-3%; EUROCAT).

Au fost raportate frecvent următoarele malformații majore:

- Boală cardiacă congenitală, de exemplu, defecte septale atriale și ventriculare, tetralogie Fallot
- Anomalii renale
- Anomalii musculo-scheletice

Nu există date privind efectele fingolimod asupra travaliului și nașterii. Studiile la animale au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere, inclusiv decesul fătului și malformații congenitale, mai ales trunchi arterial persistent și defect septal ventricular.

Mai mult, se știe că receptorul afectat de fingolimod (receptorul sfinosin 1-fosfat) este implicat în formarea aparatului circulator în timpul embriogenezei.

Prin urmare, fingolimod este contraindicat în timpul sarcinii. Administrarea fingolimod trebuie întreruptă cu 2 luni înainte de a planifica o sarcină. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului, administrarea fingolimod trebuie întreruptă definitiv. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul efectelor nocive asupra fătului asociate cu tratamentul și trebuie efectuate ecografii.

Alăptarea

Fingolimod este eliminat în laptele animalelor tratate, pe perioada alăptării. Din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la fingolimod la sugari, femeile cărora li se administrează Gilenya nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Datele provenite din studiile preclinice nu sugerează faptul că fingolimod ar fi asociat cu un risc crescut de scădere a fertilității.

EFECTE ASUPRA CAPACITĂȚII DE A CONDUCE VEHICULE ȘI DE A FOLOSI UTILAJE

Fingolimod nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, pot apărea ocazional amețeli sau somnolență la începerea tratamentului. La inițierea administrării de Gilenya se recomandă ca pacienții să fie monitorizați timp de 6 ore.

REAȚII ADVERSE

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și derivate din experiența de punere pe piață prin intermediul raportărilor spontane sau al cazurilor din literatura de specialitate sunt menționate mai jos.

Frecvențele au fost definite, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Gripă Sinuzită
Frecvente:	Infecții virale herpetice Bronșită Tinea versicolor
Mai puțin frecvente:	Pneumonie
Cu frecvență necunoscută:	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)** Infecții criptococice**

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Carcinom bazocelular
Mai puțin frecvente:	Melanom malign****
Rare:	Limfom***
	Carcinom cu celule scuamoase****
Foarte rare:	Sarcom Kaposi****
Cu recvență necunoscută:	Carcinom cu celule Merkel***
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Limfopenie Leucopenie
Mai puțin frecvente:	Trombocitopenie
Cu frecvență necunoscută:	Anemie hemolitică autoimună*** Edeme periferice***
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută:	Reacții de hipersensibilitate, incluzând erupție cutanată tranzitorie, urticarie și angioedem după inițierea tratamentului***
Tulburări psihice	
Frecvente:	Depresie
Mai puțin frecvente:	Stare depresivă
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee
Frecvente:	Amețeli Migrenă
Mai puțin frecvente	Convulsii
Rare:	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)*

Cu frecvență necunoscută:	Exacerbare severă a bolii după întreruperea definitivă a fîngolimod***
Tulburări oculare	
Frecvente:	Vedere încețoșată
Mai puțin frecvente:	Edem macular
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Bradicardie Bloc atrioventricular
Foarte rare:	Inversare a undei T***
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Tuse
Frecvente:	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree
Mai puțin frecvente:	Greață***
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută:	Insuficiență hepatică acută***
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Eczemă Alopecie Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Dorsalgie
Frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente:	Astenie

Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Valori crescute ale enzimelor hepatice (valori crescute ale alanin transaminazei, gama-glutamil transferazei, aspartataminotransferazei)
Frecvente:	Scădere în greutate*** Valori crescute ale trigliceridelor
Mai puțin frecvente:	Scădere a numărului de neutrofile
* Categoria de frecvență s-a bazat pe o expunere estimată la fingolimod a aproximativ 10000 pacienți în cadrul tuturor studiilor clinice. ** Au fost raportate LMP și infecții cu criptococi (inclusiv cazuri de meningită criptococică) în cadrul experienței de după punerea pe piață. *** Reacții adverse din raportări spontane și literatura de specialitate **** Categoria de frecvență și evaluarea nivelului de risc au fost bazate pe expunerea estimată la fingolimod 0,5 mg a peste 24000 pacienți în toate studiile clinice.	

SUPRADOZAJ

Dozele unice de până la 80 de ori doza recomandată (0,5 mg) au fost bine tolerate la voluntarii sănătoși. La administrarea unei doze de 40 mg, 5 din 6 pacienți au raportat o ușoară senzație de presiune sau disconfort toracic, care a fost compatibilă clinic cu reactivitatea căilor respiratorii mici.

Fingolimod poate induce bradicardie la începerea tratamentului. Scăderea frecvenței cardiace începe, de obicei, în interval de o oră de la administrarea primei doze și atinge nivelul minim în interval de 6 ore. Efectul cronotrop negativ al Gilenya persistă mai mult de 6 ore și scade treptat în zilele următoare de tratament. S-a raportat conducere atrioventriculară lentă, cu raportări izolate de bloc AV complet, care s-a remis spontan.

Dacă supradozajul apare la prima expunere la Gilenya, este important ca pacienții să fie monitorizați prin ECG continuu (în timp real) și prin măsurători ale frecvenței cardiace și tensiunii arteriale, cel puțin în decursul primelor 6 ore.

În plus, dacă după 6 ore frecvența cardiacă este de <45 bpm la adulți, <55 bpm la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau <60 bpm la pacienții copii cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani, sau dacă ECG-ul la 6 ore după administrarea primei doze indică bloc AV de gradul II sau mai mare sau interval QTc ≥ 500 msec, monitorizarea trebuie prelungită peste noapte și până la rezolvarea simptomelor. Apariția în orice moment a oricărui bloc AV de gradul III trebuie să ducă la prelungirea monitorizării, inclusiv monitorizare peste noapte.

Nici ședințele de dializă și nici plasmafereza nu duc la eliminarea fingolimod din organism.

PRECAUȚII SPECIALE PENTRU PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



Note:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Sursă:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_ro.pdf