

## LISTA DE COMPROBACIÓN DEL MÉDICO

**Por favor, antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod en su paciente, lea y compruebe los siguientes requisitos:**

### **Requisitos de la monitorización al inicio del tratamiento**

#### *Antes de la primera dosis*

- Realice un ECG basal antes de la primera dosis de fingolimod
- Mida la presión arterial antes de la primera dosis de fingolimod.
- Realice una prueba de la función hepática, que incluya transaminasas y bilirrubina, antes del inicio del tratamiento.
- Solicite una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento con fingolimod en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.
- En mujeres en edad fértil, confirme que tenga una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento.

#### *Hasta las 6 horas después de la primera dosis*

- Después de la administración de la primera dosis de fingolimod monitoree al paciente durante 6 horas por la posible aparición de signos y síntomas de bradicardia, incluyendo el control del pulso y de la presión arterial cada hora. Se recomienda la monitorización del ECG continua (en tiempo real).
- Realice un ECG a final del período de monitorización de 6 horas.

#### *De >6 a 8 horas después de la primera dosis*

- Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardíaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardíaca aumente de nuevo.

### **Recomendación para la reanudación de la terapia de fingolimod tras la interrupción del tratamiento**

Se recomienda repetir el monitoreo la de la primera dosis descrito previamente cuando se interrumpa el tratamiento durante:

- un día o más en las 2 primeras semanas de tratamiento.
- más de 7 días en las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- más de 2 semanas después de por lo menos 1 mes de tratamiento.

**Recomendación de monitorear durante toda la noche después de la primera dosis (o si aplica la monitorización de la primera dosis durante la reanudación del tratamiento):**

-Recuerde que se debe prolongar la monitorización de la frecuencia cardíaca durante al menos toda la noche en un centro médico y hasta la resolución de las condiciones clínicas en los pacientes que:

- Requieren intervención farmacológica durante la monitorización al iniciar/reanudar el tratamiento. Repetir la monitorización de la primera dosis después de la segunda dosis de fingolimod.
- Con un bloqueo AV de tercer grado que aparezca en cualquier momento.
- Cuando a las 6 horas de la monitorización de la primera dosis:
  - Frecuencia cardíaca <45 lpm, 55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años o más, o <60 lpm en pacientes pediátricos de 10 a menos de 12 años.
  - Aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior.
  - Intervalo QTc >500 mseg.

**Recuerde que fingolimod está contraindicado en pacientes con:**

- Síndrome de inmunodeficiencia conocido;
- Pacientes con riesgo aumentado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunocomprometidos (incluidos los que reciben terapias inmunosupresoras o los inmunocomprometidos por terapias anteriores);
- Infecciones activas graves, infecciones crónicas activas (hepatitis, tuberculosis);
- Neoplasias malignas activas conocidas;
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C);
- Antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular (ACV)/ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que requirió tratamiento hospitalario) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses previos;
- Arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III;
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de Mobitz tipo II de segundo grado o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no usan marcapasos;
- Pacientes con un intervalo QTc basal  $\geq 500$  mseg;
- Mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces;
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Recuerde que fingolimod no está recomendado en los pacientes con:**

- Bloqueo cardíaco sinoauricular;

- Prolongación QTc >470 mseg (mujeres adultas), QTc >460 mseg (mujeres pediátricas) o >450 mseg (hombres adultos y pediátricos);
- Apnea del sueño grave;
- Historia de bradicardia sintomática;
- Historia de síncope recurrente;
- Hipertensión no controlada;

-Si se considera el tratamiento con fingolimod en estos pacientes, los beneficios esperados deben superar los riesgos potenciales, y se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

□ **Fingolimod no está recomendado en pacientes que toman en forma concomitante medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardiaco.** Si en estos casos se considera el tratamiento con fingolimod los riesgos esperados deben superar los riesgos potenciales y se debe pedir consejo a un cardiólogo para cambiar a un tratamiento que no disminuya el ritmo cardíaco o, si no es posible, para determinar la monitorización más adecuada. Se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche.

□ **Fingolimod disminuye el recuento de linfocitos en la sangre periférica.** Es necesario controlar antes del inicio y durante el tratamiento con fingolimod el recuento de linfocitos periféricos. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/l$  debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución. Al reiniciarse el tratamiento, se debe utilizar la dosis aprobada de 0,5 mg una vez al día; no han sido aprobados otros regímenes de dosis.

□ **Fingolimod tiene un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección,** incluidas las infecciones oportunistas que pueden ser fatales, **y aumenta el riesgo de desarrollar linfomas** (incluida la micosis fungoide) **y otras neoplasias malignas,** particularmente las de la piel. Se debe incluir en los seguimientos el control tanto de las neoplasias malignas de la piel como de la micosis fungoide. Se debe monitorear a los pacientes, especialmente a aquellos con afecciones concurrentes o factores conocidos, como la terapia inmunosupresora previa. Si se sospecha este riesgo, se debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.

- El inicio del tratamiento con fingolimod se debe posponer en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Durante las infecciones graves se debe considerar la suspensión del tratamiento. Se debe evitar el tratamiento concomitante con medicamentos antineoplásicos,

inmunosupresores o inmunomoduladores. Por la misma razón, la decisión de usar un tratamiento concomitante prolongado con corticosteroides debe tomarse después de una cuidadosa consideración.

- Se recomienda la vigilancia del carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas, incluido el melanoma maligno, el carcinoma de células escamosas, el sarcoma de Kaposi y el carcinoma de células de Merkel, con un examen de la piel antes del inicio del tratamiento y luego cada 6 a 12 meses según criterio clínico. Los pacientes deben ser derivados a un dermatólogo si se detectan lesiones sospechosas. Advertir a los pacientes a que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UV-B o fotoquimioterapia PUVA.

Recomendaciones específicas sobre a la vacunación en pacientes que inician o están en tratamiento con fingolimod:

- Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, debe verificar el estado de los anticuerpos para el virus varicela zóster (VVZ) en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o que no estén vacunados contra VVZ.
- Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, debe considerarse la vacunación de los pacientes con anticuerpos negativos, El inicio del tratamiento con fingolimod debe ser aplazado 1 mes para permitir que el efecto de la vacunación sea completo.
- La vacunación puede ser menos efectiva durante el tratamiento con fingolimod y hasta dos meses después de interrumpido el mismo.
- Debe evitarse el uso de vacunas a virus vivos atenuados que puede aumentar el riesgo de infecciones.

**Se debe instruir a los pacientes para que se comuniquen inmediatamente ante la aparición de signos y síntomas de infecciones** durante el tratamiento con fingolimod y hasta los 2s meses después de su interrupción.

- Se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata en pacientes con síntomas y signos compatibles con encefalitis, meningitis o meningoencefalitis; iniciar un tratamiento adecuado, si se diagnostica.
- Se notificaron casos graves, potencialmente mortales y a veces mortales de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis causadas por el virus del herpes simple (VHS) y el VZV durante el tratamiento con fingolimod.

- Se han recibido informes de meningitis criptocócica (a veces mortal) después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce una relación exacta con la duración del tratamiento.
- Se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento con monoterapia, aunque se desconoce una relación exacta con la duración del tratamiento. Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos de resonancia magnética que sugieran LMP. Si se sospecha LMP, se debe suspender el tratamiento con fingolimod hasta que se haya excluido la LMP.
- Se ha notificado luego de la comercialización, casos de infección por el virus del papiloma humano (HPV), que incluye papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el HPV. La detección del cáncer, incluida la prueba de Papanicolaou, y la vacunación contra el HPV se recomienda para los pacientes, según el estándar de atención.

**Recuerde que es necesario realizar una evaluación oftalmológica completa:**

3-4 meses después de iniciar el tratamiento con fingolimod en todos los pacientes para la detección precoz de alteración visual por edema macular inducida por el medicamento;

durante el tratamiento con fingolimod en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis

**Fingolimod es teratogénico.** Está contraindicado en mujeres en edad fértil (incluidas las adolescentes) que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces y en mujeres embarazadas:

- Se debe confirmar un resultado negativo de la prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento. Esto se debe repetir a intervalos adecuados.
- Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil, incluidas las adolescentes, sus padres (o representantes legales) y cuidadoras, sobre el riesgo potencial grave en el feto. Recuerde entregarles la tarjeta de recordatorio específica de embarazo.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento con fingolimod.
- Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedar embarazadas. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender el fingolimod. Se debe comunicar los posibles efectos nocivos para el feto asociados con el tratamiento con fingolimod y derivar a un obstetra.
- Se debe suspender el fingolimod 2 meses antes de planificar un embarazo.
- Al suspender el tratamiento con fingolimod debido al embarazo o para planificar un embarazo, se debe considerar el posible retorno de la actividad de la enfermedad.

□ Se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron trasplante hepático y lesión hepática clínicamente significativa. Se debe monitorear cuidadosamente la función hepática:

- Antes de iniciar el tratamiento, deben estar disponibles niveles recientes de transaminasas y bilirrubina;
- Durante el tratamiento, en ausencia de síntomas clínicos, se deben controlar las transaminasas hepáticas y la bilirrubina sérica en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con fingolimod y posteriormente de forma periódica, hasta 2 meses después de la interrupción del fingolimod;
- Durante el tratamiento, en ausencia de síntomas clínicos, si las transaminasas hepáticas están entre  $>3$ -  $<5$  veces el límite superior normal (LSN) sin aumento de la bilirrubina sérica, se debe realizar un monitoreo más frecuente que incluya la medición de la bilirrubina sérica y la fosfatasa alcalina (FAL) para determinar si se producen nuevos aumentos y ver si existe una etiología alternativa de disfunción hepática. Si las transaminasas hepáticas son al menos 5 veces el LSN o al menos 3 veces el LSN asociado con cualquier aumento de la bilirrubina sérica, se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod. Se debe continuar con el control de la función hepática. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluso si se descubre una causa alternativa de la disfunción hepática), puede reiniciarse el fingolimod luego de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo del paciente.

□ En el contexto posterior a la comercialización, rara vez se ha observado una **exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes que interrumpieron el tratamiento con fingolimod**. Se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente alta.

□ Se han notificado casos de **convulsiones**, incluido el estado epiléptico. Los médicos deben estar atentos a las convulsiones y especialmente en aquellos pacientes con afecciones subyacentes o con antecedentes preexistentes o antecedentes familiares de epilepsia.

□ Se debe reevaluar anualmente el beneficio del tratamiento con fingolimod frente al riesgo en cada paciente, especialmente en pacientes pediátricos.

□ Se le debe proporcionar a los pacientes/padres/cuidadores la guía de pacientes/padres/cuidadores y la tarjeta de recordatorio específica de embarazo.

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos es similar al de los adultos y, por lo tanto, las advertencias y precauciones en adultos también se aplican a los pacientes pediátricos.

En los pacientes pediátricos también se debe:

- Evaluar la estadificación de Tanner y medir la altura y el peso según el estándar de atención;
- Realizar monitoreo cardiovascular;
- Tomar precauciones cuando se administre la primera dosis/ los pacientes cambien de 0.25 a 0.5 mg diarios, debido al potencial de bradiarritmia;
- Monitorear al paciente para detectar signos y síntomas de depresión y ansiedad;
- Enfatizar el cumplimiento del tratamiento y el mal uso, especialmente sobre la interrupción del tratamiento y la importancia de repetir el monitoreo cardiovascular;
- Enfatizar los efectos inmunosupresores de fingolimod;
- Considerar un programa de vacunación completo antes de comenzar fingolimod;
- Proporcionar orientación sobre el monitoreo de las convulsiones.