

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES

Requisitos de la monitorización al inicio del tratamiento

ANTES DE LA PRIMERA DOSIS

- Realizar un ECG basal antes de la primera dosis de **Gladier®**.
- Realizar la medición de la presión arterial antes de la primera dosis de **Gladier®**.
- Realizar una prueba de la función hepática antes del inicio del tratamiento.
- Concertar una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento con **Gladier®** en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.
- Se debe confirmar el resultado negativo de un test de embarazo antes de comenzar el tratamiento.

HASTA LAS 6 HORAS DESPUÉS DE LA PRIMERA DOSIS

- Después de la administración de la primera dosis de **Gladier®** monitorizar 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 monitorización electrocardiográfica continua (a tiempo real).
- Realizar un ECG al final del periodo 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 cardiaca 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 cardiaca aumente de nuevo.

Recomendación para la reanudación de la terapia de Gladier® tras la interrupción del tratamiento

Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando:

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

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES

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

Prolongar la monitorización de la frecuencia cardíaca durante al menos toda la noche en un centro médico y hasta 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 **Gladier®**.

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:

- **Con un bloqueo AV de tercer grado que aparezca en cualquier momento.**
- **Cuando a las 6 horas:**
 - Frecuencia cardíaca <45 lpm.
 - Aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior
 - Intervalo QTc ≥ 500 mseg.

Recuerde que Gladier® está contraindicado en los pacientes con:

- **Síndrome de inmunodeficiencia** conocida.
- **Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas**, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- **Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas** (hepatitis, tuberculosis).
- **Procesos cancerígenos activos conocidos.**
- **Insuficiencia hepática grave** (Child-Pugh clase C).
- **Historia dentro de los 6 meses previos de:** infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario), o insuficiencia cardíaca clase III/IV.
- **Arritmias cardíacas graves** que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III.
- **Bloqueo atrioventricular (AV)** de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.
- **Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg.**
- **Mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces.**
- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES

Recuerde que Gladier® no está recomendado en pacientes con:

- Bloqueo cardíaco sinoauricular
- Prolongación QTc >470 mseg (mujeres) o >450 mseg (hombres)
- Historia de paro cardíaco
- Apnea del sueño grave
- Historia de bradicardia sintomática
- Historia de síncope recurrente
- Hipertensión no controlada.

Si se considera el tratamiento con **Gladier®** 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.

- No está recomendado en pacientes que **toman concomitantemente medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardíaco**. Si en estos casos se considera el tratamiento con **Gladier®** 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.
- **Gladier® disminuye el recuento de linfocitos** en la sangre periférica.
- Se debe **controlar el recuento de linfocitos periféricos** en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con **Gladier®** (en un plazo de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior) y monitorizarlo durante el tratamiento. En el caso de confirmarse un recuento de linfocitos <0,2x10⁹/l se debe interrumpir el tratamiento. Cuando se reanude el tratamiento con **Gladier®**, se debe administrar la dosis aprobada de 0,5 mg una vez al día. No se han autorizado otras dosis de tratamiento.
- **Gladier®** posee un **efecto inmunosupresor** que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales y aumento del riesgo de desarrollar linfomas (incluyendo micosis fungoide) y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. El seguimiento debe incluir la vigilancia de procesos cancerígenos cutáneos y de micosis fungoide. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquéllos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.
- El inicio del tratamiento con **Gladier®** se debe posponer en pacientes con **infección activa grave** hasta su resolución. Durante las infecciones graves se debe considerar la suspensión del tratamiento. No se debe administrar de forma concomitante antineoplásicos, inmunomoduladores e inmunosupresores debido al riesgo de efectos añadidos sobre el sistema inmune. Por este motivo, la decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada debe considerarse cuidadosamente.
- Se recomienda la **vigilancia del carcinoma** de células basales y otros neoplasmas cutáneos incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel mediante la realización de un examen de la piel previo al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. Si se detectan lesiones dudosas, se debe derivar a los pacientes a un dermatólogo.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES

- Se debe advertir a los pacientes que **no se expongan a la luz solar sin protección**. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.
- Se debe instruir a los pacientes para notificar inmediatamente a su médico los **signos y síntomas de infecciones durante el tratamiento con Gladier®** y hasta los dos meses después de su interrupción.
- En pacientes que presenten **signos y síntomas consistentes con una meningitis criptocócica** se debe realizar una evaluación diagnóstica rápidamente; si se diagnostica, se debe iniciar un tratamiento adecuado.
- Se han recibido **notificaciones de meningitis criptocócica** (a veces mortal) después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento.
- Los médicos deben vigilar los **síntomas clínicos o los hallazgos en RM indicativos de LMP**. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con **Gladier®** hasta que se haya descartado una LMP. Ha habido casos de **LMP tras aproximadamente 2-3 años de tratamiento en monoterapia**, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento.

Recomendaciones específicas relativas a la vacunación en pacientes que inician el tratamiento con Gladier®.

- **Comprobar el estado de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (VZV)** en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación contra la varicela. Si el resultado es negativo, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo de la vacuna de la varicela y el inicio del tratamiento debe posponerse 1 mes para permitir que la vacunación alcance un efecto completo.
- **Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH)** incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH en la experiencia poscomercialización. Para el cáncer asociado a VPH se recomienda realizar a los pacientes pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolaou y la vacunación, de acuerdo con las prácticas habituales.

Se debe considerar realizar una evaluación oftalmológica completa:

- **3-4 meses después de iniciar el tratamiento con Gladier®** para la detección precoz de alteración visual por edema macular inducida por el medicamento.
- **Durante el tratamiento con Gladier®.**

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES

Gladier® es teratogénico.

Está contraindicado en mujeres en edad fértil (incluyendo chicas adolescentes) que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces y en mujeres embarazadas.

- Antes de iniciar el tratamiento, se debe confirmar el **resultado negativo de un test de embarazo** y esto se debe repetir a intervalos adecuados.
- Antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, se debe **asesorar a las mujeres en edad fértil**, incluyendo las chicas adolescentes, sus padres (o representantes legales) y cuidadores, de los riesgos graves de **Gladier®** para el feto, con ayuda de la tarjeta de recordatorio del paciente específica para el embarazo.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar **métodos anticonceptivos eficaces** durante el tratamiento y durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento. La paciente deberá consultar con un médico ginecólogo quien le indicará el método de anticoncepción apropiado.
- Las mujeres **no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento**. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con **Gladier®**, se debe discontinuar el tratamiento. En el caso que se interrumpa el tratamiento con **Gladier®** debido a un embarazo o a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad.
- El médico debe advertir del **riesgo de efectos perjudiciales para el feto** asociados al tratamiento con **Gladier®** y se deben realizar ecografías.
- El tratamiento con **Gladier®** se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo.

Se debe:

- **Controlar la función hepática** a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con **Gladier®** y posteriormente de forma periódica.
- **Administrar la dosis aprobada de 0,5 mg una vez al día**. No se han autorizado otras dosis de tratamiento.

Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con Gladier®.

Se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada.

- Se han notificado **casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico**. Los médicos deben vigilar las convulsiones y sobretodo en pacientes con enfermedades subyacentes o con antecedentes de epilepsia preexistente o antecedentes familiares de epilepsia.
- Los médicos deben **revaluar de forma anual el beneficio del tratamiento con Gladier®** frente al riesgo en cada paciente.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES

A continuación, se listan a modo de resumen, los ítems informados previamente y que deben tenerse en cuenta al momento de prescribir:

LISTA DE CHEQUEO PREVIO A LA PRESCRIPCIÓN DE GLADIER

☐ Realización de una prueba de la función hepática.	☐ Control de la presión arterial.
☐ Evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.	☐ Monitorización del paciente por aparición de signos de bradicardia luego de la primera dosis.
☐ Fingolimod está contraindicado en pacientes con: • Síndrome de inmunodeficiencia adquirido. • Infecciones • Procesos cancerígenos activos. • Insuficiencia hepática grave. • Historia dentro de los 6 meses previos de: infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario), o insuficiencia cardíaca clase III/IV, arritmias cardíacas. • Hipersensibilidad a Fingolimod o algún componente de su formulación. • Mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces.	☐ Fingolimod no está recomendado en pacientes con: • Bloqueo cardíaco sinoauricular. • Prolongación QTc >470 mseg (mujeres) o >450 mseg (hombres). • Historia de paro cardíaco. • Apnea del sueño grave. • Historia de bradicardia sintomática. • Historia de síncope recurrente. • Hipertensión no controlada. • Tratamientos concomitantes con medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco.
☐ Monitorización del recuento de linfocitos.	☐ No administrar concomitantemente fármacos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores.
☐ Vigilar aparición de carcinoma de células basales y otros neoplasmas cutáneos incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel.	☐ Advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.
☐ Vigilar aparición de signos y síntomas de meningitis criptocócica.	☐ Vigilar los síntomas clínicos o los hallazgos en RM indicativos de LMP.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES

A continuación, se listan a modo de resumen, los ítems informados previamente y que deben tenerse en cuenta al momento de prescribir:

LISTA DE CHEQUEO PREVIO A LA PRESCRIPCIÓN DE GLADIER

☐ Comprobación del estado de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (VZV) en los pacientes sin antecedentes de varicela. Realizar vacunación se es necesario.	☐ Realizar pruebas de detección del virus del papiloma humano (VPH). ☐ Evaluación oftalmológica completa previo al tratamiento y durante el mismo.
☐ Fingolimod es teratogénico Está contraindicado en mujeres en edad fértil (incluyendo chicas adolescentes) que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces y en mujeres embarazadas. • Antes de iniciar el tratamiento, se debe confirmar el resultado negativo de un test de embarazo y éste se debe repetir a intervalos adecuados. • Antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil, de los riesgos graves de Gladier® para el feto, con ayuda de la tarjeta recordatorio del paciente específica del embarazo. • Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento. • Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe discontinuar el mismo. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados al tratamiento con Gladier® y se deben realizar ecografías. • El tratamiento con Gladier® se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo.	
☐ Control de la función hepática a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y posteriormente de forma periódica.	
☐ Considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento.	☐ Se debe vigilar la aparición de convulsiones, sobretudo en pacientes con enfermedades subyacentes o con antecedentes de epilepsia.
☐ RECUERDE ENTREGAR LA TARJETA RECORDATORIO DEL PACIENTE Y LA TARJETA RECORDATORIA ESPECÍFICA DE EMBARAZO.	

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS PRESCRIPTORES

REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

Recuerde que este medicamento se encuentra bajo un **Plan de Gestión de Riesgos** y que es importante que usted notifique los eventos adversos asociados al uso de **Gladier®** al **Laboratorio Eczane**, especialmente aquellos serios e inesperados mediante el formulario de **Notificación de reacciones adversas**.

Recuerde que es importante que usted notifique al Laboratorio Eczane cualquier exposición a Gladier® durante el embarazo o lactancia mediante el Formulario de Exposición en el Embarazo.

Ante cualquier duda o inquietud Usted puede consultar al sector de **Farmacovigilancia de Laboratorio Eczane** mediante:

 Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires

 Tel: 11 5263-9727 int 957  11 3187-4801  fvg@eczane.com.ar