

Bonaxon[®]

fingolimod 0,5 mg tvrdé kapsuly

KONTROLNÝ ZOZNAM PRE PREDPISUJÚCEHO LEKÁRA

Dôležité informácie pred, počas a po liečbe, ktoré je dôležité si pamätať.

Čo treba zohľadniť pri výbere pacienta pre Bonaxon (fingolimod)

Bonaxon je vhodný pre dospelých pacientov na liečbu vysoko aktívnej relaps-remitujúcej sclerosis multiplex (RRSM)¹. Hoci je liečba vhodná pre mnohých pacientov, nasledujúca časť zdôrazňuje, u ktorých pacientov je Bonaxon kontraindikovaný alebo sa neodporúča.

Odporúčania pri začatí liečby

Bonaxon spôsobuje prechodný pokles srdcovej frekvencie a po začatí liečby môže spôsobiť spomalenie atrioventrikulárneho (AV) prevodu. Všetkých pacientov je potrebné sledovať minimálne počas 6 hodín od

začatia liečby. Nižšie je stručný prehľad požiadaviek na sledovanie. Viac informácií nájdete na strane 4.

Vhodní pacienti

Vhodní dospelí pacienti s vysoko aktívnou RRSM, ktorí nereagovali na plný a adekvátny cyklus aspoň jednej liečby modifikujúcej ochorenie

alebo pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou RRSM¹.

Kontraindikácie

- Syndróm imunodeficiencie,
- Pacienti so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií, vrátane pacientov s oslabenou imunitou (vrátane tých, ktorí v súčasnosti dostávajú imunosupresívnu liečbu alebo ktorí majú imunitu oslabenú predchádzajúcou liečbou),
- Závažné aktívne infekcie,
- Aktívne chronické infekcie (hepatitída, tuberkulóza),
- Aktívne malignity,
- Ťažká porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha),
- Pacienti, ktorí mali v predchádzajúcich 6 mesiacoch infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris, mŕtvicu/prechodný ischemický atak, dekompenzované zlyhávanie srdca (ktoré si vyžaduje hospitalizáciu)

- alebo zlyhávanie srdca triedy III/IV podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association),
- Pacienti so závažnými srdcovými arytmiami, ktoré si vyžadujú liečbu antiarytmikami triedy Ia alebo triedy III,
- Pacienti s druhým stupňom AV blokády typu Mobitz II alebo s tretím stupňom AV blokády alebo sick-sinus syndrómom (ak nemajú kardiostimulátor).
- Pacienti s východiskovým QTc intervalom ≥ 500 ms,
- Počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu,
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Nasledujúci pacienti nemajú byť liečení fingolimodom

- Dojčiace ženy.

¹ Bonaxon je indikovaný ako monoterapia modifikujúca ochorenie pri vysoko aktívnej relaps-remitujúcej roztrúsenej skleróze (skleróza multiplex, SM) u nasledujúcich skupín dospelých pacientov: pacienti s vysoko aktívnym ochorením napriek podaniu úplného a primeraného cyklu aspoň jednej liečby modifikujúcej ochorenie alebo pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou, definovanou 2 alebo viacerými invalidizujúcimi relapsmi počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolínium sa zvyrazňujúcimi léziami na MRI mozgu alebo významným zvýšením počtu lézií v T2 v porovnaní s predchádzajúcim nedávnym MRI.

Zvážte liečbu fingolimodom iba po analýze pomeru rizika a prínosu a po konzultácii s kardiológom.

Sledovanie po prvej dávke

Z dôvodu rizika závažných porúch rytmu sa fingolimod nemá používať u pacientov so sinoatriálnym srdcovým blokom, závažným spánkovým apnoe, nekontrolovanou hypertenziou, symptomatickou bradykardiou v anamnéze, opakovanou synkopou v anamnéze, zástavou srdca v anamnéze a u pacientov s výrazným predĺžením QT intervalu (QTc > 470 ms (dospelé pacientky), alebo > 450 ms (dospelí pacienti mužského pohlavia)).

Užívanie betablokátorov, blokátorov kalciového kanála znižujúcich srdcovú frekvenciu (zahŕňajú verapamil a diltiazem), alebo iných liekov, o ktorých je známe, že znižujú srdcovú frekvenciu (zahŕňajú antiarytmiká triedy Ia a triedy III, ivabradín, digoxín, inhibitory cholinesterázy alebo pilokarpín).

> Odporúča sa predĺžené monitorovanie minimálne cez noc

> Konzultujte s kardiológom možnosť prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu.

> Ak nie je možná zmena medikácie, predĺžte monitorovanie minimálne cez noc.

Odporúčané kroky v liečbe pacientov užívajúcich Bonaxon (fingolimod)

- Pred začatím liečby fingolimodom má byť k dispozícii referenčné východiskové MRI (zvyčajne z predošlých 3 mesiacov).
- Uistite sa, že pacienti súčasne neužívajú antiarytmiká triedy Ia alebo triedy III.
- Pred začatím liečby urobte elektrokardiogram (EKG) a odmerajte tlak krvi.
- U nasledujúcich pacientov sa liečba fingolimodom neodporúča, pokiaľ očakávané prínosy neprevýšia možné riziká:
 - Pacienti so sinoatriálnym srdcovým blokom, symptomatickou bradykardiou v anamnéze, opakovanou synkopou v anamnéze, s významným predĺžením intervalu QT², so zástavou srdca v anamnéze, s nekontrolovanou hypertenziou, alebo závažným spánkovým apnoe.
 - Pred začatím liečby konzultujte s kardiológom vhodné monitorovanie pri začatí liečby; odporúča sa predĺženie monitorovania minimálne cez noc.*
 - Pacienti súbežne užívajúci beta-blokátory, blokátory kalciového kanála znižujúce frekvenciu srdca (napr. verapamil alebo diltiazem), alebo iné liečivá, o ktorých je známe, že môžu znižovať srdcovú frekvenciu (napr. antiarytmiká triedy Ia a III, ivabradín, digoxín, inhibítory cholinesterázy, pilokarpín).
 - Pred začatím liečby konzultuje s kardiológom možnosť prechodu na lieky, ktoré neznižujú frekvenciu srdca.*
 - Ak užívanie liekov, ktoré znižujú frekvenciu srdca, nemôže byť ukončené, konzultujte s kardiológom vhodné monitorovanie pri začatí liečby; odporúča sa predĺženie monitorovania minimálne cez noc.*
- Vyhňte sa súčasnému podávaniu antineoplastík, imunomodulancií alebo imunosupresív kvôli riziku aditívnych účinkov na imunitný systém. Z rovnakého dôvodu sa má starostlivo zvážiť rozhodnutie o dlhodobom súčasnom podávaní kortikosteroidov.
- Boli hlásené prípady akútneho zlyhania pečene vyžadujúce si transplantáciu pečene a klinicky významného poškodenia pečene. Skontrolujte nedávne (z predchádzajúcich 6 mesiacov) hladiny aminotransferáz a bilirubínu.
- Preverte nedávne (z predchádzajúcich 6 mesiacov alebo po skončení predchádzajúcej liečby) hodnoty úplného krvného obrazu vrátane absolútneho počtu lymfocytov pred začatím liečby. Základným farmakodynamickým účinkom fingolimodu je od dávky závislé zníženie počtu periférnych lymfocytov na 20 – 30 % východiskových hodnôt.
- Fingolimod je teratogénny. Pred začatím liečby sa uistite o negatívnom výsledku tehotenského testu u žien v reprodukčnom veku a test opakujte v priebehu liečby vo vhodných intervaloch.
- Poučte ženy v reprodukčnom veku o závažných rizikách, ktoré fingolimod predstavuje pre plod a poskytnite im Špecifickú informačnú kartu pre pacientku ohľadom tehotenstva.
- Poučte ženy v reprodukčnom veku, aby zabránili tehotenstvu a aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a 2 mesiace od ukončenia liečby. Poradenstvo je potrebné uskutočniť na základe Špecifickej informačnej karty pre pacientku ohľadom tehotenstva.
- Odložte začatie liečby u pacientov s ťažkou aktívnou infekciou až do jej vyliečenia.
- Z klinickej praxe boli hlásené prípady infekcie ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómov, dysplázií, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV. Podľa štandardu starostlivosti sa u pacientov odporúča skríning (vrátane Pap testu) a vakcinácia proti HPV.
- U pacientov, ktorí nemajú v anamnéze potvrdené zdravotníckym pracovníkom prekonalé ovčie kiahne alebo dokumentovaný úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicelle, urobte test na protilátky proti vírusu *Varicella zoster* (VZV). Pri negatívnom výsledku sa odporúča úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicelle a začiatok liečby sa má odložiť o 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie.
- Pred začatím liečby fingolimodom dajte urobiť oftalmologické vyšetrenie u pacientov s diabetes mellitus alebo s anamnézou uveitídy.
- Dajte urobiť kožné vyšetrenie. Odporúča sa kožné vyšetrenie, ak sú zistené podozrivé lézie, ktoré potenciálne môžu indikovať bazocelulárny karcinóm, alebo iné kožné neoplazmy (vrátane malígneho melanómu, spinocelulárneho karcinómu, Kaposiho sarkómu a karcinómu z Merkelových buniek).
- Dajte pacientom a opatrovateľom Príručku pre pacienta/opatrovateľa.

² QTc > 470 ms (u dospelých žien), alebo > 450 ms (u dospelých mužov).

Algoritmus pri začatí liečby

Všetkých pacientov je potrebné sledovať minimálne počas 6 hodín od začatia liečby tak, ako je to nižšie popísané v algoritme.

Rovnako je potrebné postupovať aj pri obnovení liečby fingolimodom, ak bola prerušená na:

- 1 alebo viac dní počas prvých 2 týždňov liečby,
- viac ako 7 dní počas 3. a 4. týždňa liečby,
- viac ako 2 týždne po prvom mesiaci liečby.

Navyše, u pacientov, u ktorých sa fingolimod neodporúča (pozri stranu 2), je potrebné konzultovať s kardiológom vhodné monitorovanie; u tejto skupiny sa odporúča predĺžiť monitorovanie minimálne cez noc.

Monitorujte minimálne počas 6 hodín

- Urobte vstupné EKG a odmerajte TK.
- Monitorujte minimálne počas 6 hodín kvôli prejavom a príznakom bradykardie, v hodinových intervaloch kontrolujte pulz a TK. Ak sa u pacienta vyskytnú príznaky, pokračujte v monitorovaní až do ich vymiznutia.
- Odporúča sa kontinuálny záznam EKG (v reálnom čase) v priebehu 6 hodín.
- Urobte EKG po 6 hodinách na konci monitorovania.

Potreboval pacient farmakologickú intervenciu kedykoľvek počas monitorovania?	▼ ÁNO Monitorujte cez noc v zdravotníckom zariadení. Monitorovanie po prvej dávke sa musí zopakovať aj po podaní druhej dávky fingolimodu.
▼ NIE	
Vyskytla sa AV blokáda tretieho stupňa kedykoľvek počas monitorovania?	▼ ÁNO Predĺžte monitorovanie v zdravotníckom zariadení minimálne cez noc, až do vymiznutia príznakov.
▼ NIE	
Boli splnené niektoré z nasledujúcich kritérií pri skončení monitorovania?	▼ ÁNO Predĺžte monitorovanie v zdravotníckom zariadení minimálne cez noc, až do vymiznutia príznakov.
<input type="checkbox"/> pulz < 45 úderov/min, <input type="checkbox"/> EKG ukazuje novovzniknutú AV blokádu 2. alebo vyššieho stupňa alebo interval QTc \geq 500 ms	
▼ NIE	
Je na konci monitorovania pulz najnižší od podania prvej dávky?	▼ ÁNO Predĺžte monitorovanie minimálne o 2 hodiny až do zvýšenia srdcovej frekvencie.
▼ NIE	
Monitorovanie po podaní prvej dávky sa môže ukončiť.	

TK = tlak krvi; EKG = elektrokardiogram; QTc = interval QT korigovaný na frekvenciu srdca.

Počas liečby

- Zvážte kompletne oftalmologické vyšetrenie po 3 – 4 mesiacoch od začatia liečby, kvôli včasnému zachyteniu poškodenia zraku v dôsledku liekom indukovaného makulárneho edému,
 - Počas liečby sa majú vykonať pravidelné oftalmologické vyšetrenia u pacientov s diabetes mellitus alebo s anamnézou uveitídy.
 - Poučte pacientov, aby okamžite hlásili akékoľvek oftalmologické poruchy počas liečby.
 - Vyšetrite očné pozadie, vrátane makuly a ukončíte liečbu, ak je diagnostikovaný makulárny edém.
- Poučte pacientov, aby počas liečby a až do 2 mesiacov po jej ukončení okamžite hlásili akékoľvek prejavy a príznaky infekcie svojmu lekárovi. Ak je potrebné, bezodkladne začnite s antimikrobiálnou liečbou.
 - Prípady kryptokokovej meningitídy (hubová infekcia), niekedy smrteľnej, boli hlásené pri používaní lieku po jeho uvedení na trh po približne 2 – 3 rokoch liečby, hoci presný vzťah s trvaním liečby nie je známy. U pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi kryptokokovej meningitíde (napr. bolesťou hlavy sprevádzanou zmenami duševného stavu, ako je zmätenosť, halucinácie a/alebo zmeny osobnosti) je potrebné ihneď stanoviť diagnózu. Ak sa diagnostikuje kryptokoková meningitída, fingolimod sa musí vysadiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Ak je opätovné začatie liečby fingolimodom odôvodnené, je potrebná multidisciplinárna konzultácia (t. j. s odborníkom na infekčné choroby).
 - Závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobené vírusmi *Herpes simplex* a *Varicella zoster* boli hlásené počas liečby fingolimodom. U pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi encefalitíde, meningitíde alebo meningoencefalitíde je potrebné ihneď stanoviť diagnózu. Ak sa vyskytne herpetická encefalitída, meningitída alebo meningoencefalitída, je potrebné liečbu fingolimodom ukončiť a zahájiť vhodnú liečbu príslušnej infekcie.
 - Buďte ostražití pri klinických príznakoch alebo nálezoch na MRI, ktoré môžu naznačovať rozvoj progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Prípady PML sa vyskytli po približne 2 – 3 rokoch podávania fingolimodu v monoterapii, hoci presný vzťah s trvaním liečby nie je známy. Pri rutinnom MRI majú lekári venovať pozornosť léziám naznačujúcim PML. MRI možno považovať za súčasť zvýšenej ostražitosti u pacientov, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko PML. Pri podozrení na PML sa má okamžite vykonať vyšetrenie MRI na diagnostické účely a liečba fingolimodom sa má prerušiť až do vylúčenia PML.
 - Pozastavte liečbu počas závažných infekcií.
- Počas liečby pravidelne kontrolujte úplný krvný obraz, po troch mesiacoch a potom minimálne raz ročne a prerušte liečbu, ak sa potvrdí počet lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$.³
- Boli hlásené prípady akútneho zlyhania pečene vyžadujúceho transplantáciu pečene a klinicky významného poškodenia pečene.
V prípade absencie klinických príznakov:
 - Kontrolujte pečeneňové transaminázy a sérový bilirubín po 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a následne pravidelne, až do 2 mesiacov po ukončení liečby fingolimodom.
 - Ak sú pečeneňové transaminázy vyššie ako 3, ale menej ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) bez zvýšenia sérového bilirubínu, má sa začať častejšie sledovanie vrátane merania sérového bilirubínu a alkalického fosfatázy (ALP), aby sa zistilo, či dôjde k ďalšiemu zvýšeniu a aby sa rozlíšila prítomnosť alternatívnej etiológie hepatálnej dysfunkcie.
 - Ak sú pečeneňové transaminázy najmenej 5-násobok ULN alebo najmenej 3-násobok ULN spojené s akýmkoľvek zvýšením sérového bilirubínu, je potrebné liečbu fingolimodom ukončiť. Monitorovanie pečene má pokračovať. Ak sa sérové hladiny vrátia do normálu (vrátane zistenia alternatívnej príčiny hepatálnej dysfunkcie), môže sa liečba fingolimodom znovu začať na základe starostlivého posúdenia pomeru prínosu a rizika pre pacienta.³
- Počas liečby a minimálne 2 mesiace po ukončení liečby:
 - Podanie vakcín môže byť menej účinné
 - Živé atenuované vakcíny môžu predstavovať riziko infekcie a nemajú sa podávať
- Počas liečby nesmú ženy otehotnieť. Ak žena otehotnie, ukončíte liečbu. Liečba fingolimodom sa musí ukončiť 2 mesiace pred plánovaním gravidity a je potrebné zvážiť možný návrat aktivity ochorenia po ukončení liečby.
 - Ženy v reprodukčnom veku musia byť poučené, že počas liečby a minimálne 2 mesiace po jej ukončení musia používať účinnú antikoncepciu.
 - Tehotenské testy sa musia vo vhodných intervaloch opakovať.
 - Ženy v reprodukčnom veku musia byť pravidelne poučené o závažných rizikách fingolimodu pre plod.
 - Zabezpečte, aby ženy v reprodukčnom veku dostali pravidelné poradenstvo na základe Špecifickej informačnej karty pre pacientku ohľadom tehotenstva.
 - V prípade neplánovaného tehotenstva má pacientka navštíviť gynekológa a podstúpiť ultrasonografické vyšetrenie.

-
- Kvôli možnému výskytu bazocelulárneho karcinómu kože a iných kožných neoplaziem vrátane malígneho melanómu, spinocelulárneho karcinómu, Kaposiho sarkómu a karcinómu z Merkelových buniek sa odporúča ostražitosť. Každých 6 až 12 mesiacov pacienti vyšetrite kožu a odporučte ho k dermatológovi, ak sú zistené podozrivé lézie.
 - Upozornite pacientov, aby sa nevystavovali slnečnému žiareniu bez UV ochrany.
 - Uistite sa, že pacienti nedostávajú súbežnú liečbu fototerapiou UV-B žiarením alebo fotochemoterapiou PUVA.
 - Fingolimod má imunosupresívny účinok, ktorý zvyšuje u pacientov riziko rozvoja infekcie, vrátane oportúnnych infekcií, ktoré môžu byť smrteľné a zvyšuje riziko rozvoja lymfómov (vrátane *Mycosis fungoides*) a iných malignít (predovšetkým malignít kože). Lekári majú pacientov starostlivo sledovať, najmä tých, ktorí majú zároveň iné ochorenia alebo sú u nich prítomné známe rizikové faktory, ako napríklad predchádzajúca imunosupresívna liečba. Ak je podozrenie na toto riziko, lekár má v individuálnych prípadoch zvážiť ukončenie liečby.
 - Boli hlásené prípady záchvatov, vrátane status epilepticus. Odporúča sa ostražitosť kvôli možnému výskytu záchvatov, najmä u pacientov so sprievodnými ochoreniami alebo s epilepsiou v osobnej alebo rodinnej anamnéze.
 - U každého pacienta každoročne prehodnoťte prínosy a riziká liečby fingolimodom.

³ Pri obnovení liečby sa má použiť schválená dávka 0,5 mg raz denne, keďže iné režimy dávkovania neboli schválené.

Po prerušení liečby

- Opakujte sledovanie ako po prvej dávke aj pri prerušení liečby na:
 - 1 alebo viac dní počas prvých 2 týždňov liečby;
 - viac ako 7 dní počas 3. a 4. týždňa liečby;
 - viac ako 2 týždne po prvom mesiaci liečby.
- Poučte pacientov, aby svojmu lekárovi okamžite hlásili prejavy a príznaky infekcie až do 2 mesiacov po ukončení liečby.
 - Dajte pacientom inštrukciu, aby boli ostražití a sledovali prejavy infekcie encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy.
- Poučte pacientky v reprodukčnom veku, že účinná antikoncepcia je potrebná až do 2 mesiacov po ukončení liečby.
- V prípade tehotenstva (plánovaného či neplánovaného) počas liečby, alebo 2 mesiace po ukončení liečby fingolimodom sa má pacientka poradiť s lekárom ohľadom rizika škodlivých účinkov na plod súvisiacich s liečbou fingolimodom a je nutné vykonať ultrasonografické vyšetrenie.
- Poučte ženy, ktoré ukončujú liečbu fingolimodom kvôli plánovanej gravidite, že sa u nich môže obnoviť aktivita ochorenia.
- Odporúča sa ostražitosť kvôli možnému ťažkému zhoršeniu ochorenia po prerušení liečby (z akéhokoľvek dôvodu).
 - V prípadoch ťažkého zhoršenia sa má začať s vhodnou liečbou podľa potreby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava, tel.: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Prievozská 4D, 821 09 Bratislava, tel.: +421 2 3240 9413, e-mail: registracia@egis.sk.

Ďalšie informácie

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, potrebujete ďalšie informácie alebo ďalšie kópie edukačného materiálu, prosím kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku:

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Prievozská 4D, 821 09 Bratislava, tel.: +421 2 3240 9413, e-mail: registracia@egis.sk



EGIS SLOVAKIA spol. s r. o.

Apollo BC II, blok E

Prievozká 4D

821 09 Bratislava

tel.: 02/3240 9422

e-mail: sekretariat@egis.sk

www.egis.sk