



Kontrolný zoznam pre lekára predpisujúceho Gilenyu (fingolimod):

Zhrnutie odporúčaní

Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

Gilenya 0,50 mg tvrdé kapsuly

fingolimod

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete na strane 7.

Čo treba zohľadniť pri výbere pacienta pre Gilenyu (fingolimod)

Gilena je vhodná pre dospelých a pediatrických pacientov (≥ 10 rokov) na liečbu vysoko aktívnej relapsujúco-remitujúcej sclerosis multiplex (RRSM)*. Hoci je liečba Gilenou vhodná pre mnohých pacientov, nasledujúca časť zdôrazňuje, u ktorých pacientov je kontraindikovaná alebo sa neodporúča.

Odporúčania pri začatí liečby

Gilena spôsobuje prechodný pokles srdcovej frekvencie a po začatí liečby môže spôsobiť spomalenie 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 a pediatrickí pacienti (≥ 10 rokov) s vysoko aktívnou RRSM, ktorí nereagovali na plný a adekvátny cyklus aspoň jednej liečby modifikujúcej ochorenie alebo pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou RRSM.

Kontraindikácie

Známy syndróm imunodeficiencie, pacienti so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií (vrátane imunokompromitovaných pacientov), závažné aktívne infekcie, aktívne chronické infekcie, známe aktívne malignity, závažné poškodenie funkcie pečene, 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, pacienti, ktorí mali v predchádzajúcich 6 mesiacoch infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris, mŕtvicu/prechodný ischemický záchvat, dekompenzované srdcové zlyhávanie, alebo zlyhávanie srdca triedy III/IV podľa klasifikácie New York Heart Association, tehotné ženy, ženy v reprodukčnom veku (vrátane dospievajúcich dievčat), ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu a pacienti s precitlivosťou na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok.

Neodporúča sa užívanie Gilenye ak:

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

Sinoatriálny srdcový blok, symptomatická bradykardia alebo rekurentná synkopa v minulosti, významné predĺženie intervalu QT[‡], zástava srdca v anamnéze, nekontrolovaná hypertenzia alebo závažné spánkové apnoe.

▶ **Odporúča sa predĺžené monitorovanie minimálne cez noc.**

▶ **Konzultujte s kardiológom vhodné monitorovanie po prvej dávke.**

Užívanie betablokátorov, blokátorov kalciového kanála[‡] znižujúcich srdcovú frekvenciu, alebo iných látok, o ktorých je známe, že znižujú srdcovú frekvenciu[§]

▶ **Konzultujte s kardiológom možnosť prechodu na lieky, ktoré nespomaľujú frekvenciu srdca.**

▶ **Ak nie je možná zmena medikácie, predĺžte monitorovanie minimálne cez noc po prvej dávke.**

*Gilena je indikovaná ako monoterapia modifikujúca ochorenie pri vysoko aktívnej relaps-remitujúcej sclerosis multiplex u nasledujúcich skupín dospelých pacientov a pediatrických pacientov nad 10 rokov: 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 sclerosis multiplex, definovanou 2 alebo viacerými invalidizujúcimi relapsami počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolínium sa zvyrazňujúcimi léziami na MRI mozgu alebo významným zvýšením počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcim nedávnym MRI.

[‡]QTc > 470 ms (u dospelých žien), > 460 ms (u dievčat) alebo > 450 ms (u dospelých mužov a chlapcov).

[‡]Zahŕňajú: verapamil alebo diltiazem.

[§]Zahŕňajú antiarytmiká triedy Ia a triedy III, ivabradín, digoxín, inhibitory cholinesterázy alebo pilokarpín.

Odporúčané kroky v liečbe pacientov užívajúcich Gilenyu

Nasledujúci kontrolný zoznam a schéma sú určené ako pomôcka pri liečbe pacientov užívajúcich Gilenyu. Uvádzajú sa kľúčové kroky a upozornenia pri začatí, v priebehu a pri ukončovaní liečby.

Pred začatím liečby

- U nasledujúcich pacientov sa liečba Gilenou neodporúča, pokiaľ očakávané prínosy neprevýšia možné riziká:
 - Pacienti so sinoatriálnym srdcovým blokom, s anamnézou symptomatickej bradykardie alebo opakovanou synkopou, s významným predĺžením intervalu QT*, so zástavou srdca v minulosti, s nekontrolovanou hypertenziou, alebo s ťažkým spánkovým apnoe.
 - Konzultujte s kardiológom vhodné monitorovanie pri začatí liečby; odporúča sa predĺženie monitorovania minimálne cez noc.
 - Pacienti súčasne užívajúci beta-blokátory, blokátory kalciového kanála spomaľujúce frekvenciu srdca (napr. verapamil, diltiazem), alebo iné látky, o ktorých je známe, že môžu spomaľovať srdcovú frekvenciu (napr. ivabradín, digoxín, inhibitory cholinesterázy, pilokarpín).
 - Pred začatím liečby konzultujte s kardiológom možnosť prechodu na lieky, ktoré nespomaľujú frekvenciu srdca.
 - Ak užívanie liekov, ktoré spomaľujú frekvenciu srdca, nemôže byť ukončené, konzultujte s kardiológom vhodné monitorovanie pri začatí liečby; odporúča sa predĺženie monitorovania minimálne cez noc.
 - U pediatrických pacientov vyhodnoťte štádium vývoja podľa Tannerových kritérií, odmerajte výšku a telesnú hmotnosť a zväžte kompletnú vakcináciu podľa schémy v rámci štandardu starostlivosti.
 - Uistite sa, že pacienti súčasne neužívajú antiarytmiká triedy Ia alebo triedy III.
 - Pred začatím liečby urobte elektrokardiogram (EKG) a odmerajte tlak krvi.
 - Vyhnite sa súčasnému podávaniu antineoplastik, imunomodulancií alebo imunosupresív kvôli riziku aditívnych účinkov na imunitný systém. Z rovnakého dôvodu sa má starostlivo zväziť rozhodnutie o dlhodobom súčasnom podávaní kortikosteroidov.
 - Skontrolujte nedávne (z predchádzajúcich 6 mesiacov) hladiny aminotransferáz a bilirubínu.
 - Preverte nedávne (z predchádzajúcej liečby) hodnoty úplného krvného obrazu.
 - Poučte ženy v reprodukčnom veku (vrátane dospelých dievčat, ich rodičov a opatrovateľov),
- že Gilenya je kontraindikovaná u tehotných žien a žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.
 - Gilenya je teratogénna. Pred začatím liečby sa uistite o negatívnom výsledku tehotenského testu u žien v reprodukčnom veku (vrátane dospelých dievčat) a test opakujte v priebehu liečby vo vhodných intervaloch.
 - Poučte ženy v reprodukčnom veku (vrátane dospelých dievčat, ich rodičov a opatrovateľov) o závažných rizikách, ktoré Gilenya predstavuje pre plod.
 - Dajte všetkým pacientkam, rodičom (alebo zákonným zástupcom) a opatrovateľom Špecifickú informačnú kartu pre pacientku ohľadom tehotenstva
 - Poučte ženy v reprodukčnom veku (vrátane dospelých dievčat, ich rodičov/opatrovateľov) aby zabránili tehotenstvu a aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby Gilenou 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 na rakovinu (vrátane Pap testu) a vakcinácia proti rakovine súvisiacej s HPV.
 - U pacientov, ktorí nemajú v anamnéze potvrdené zdravotníckym pracovníkom prekonané ovčie kiahne alebo dokumentovaný úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicеле, urobte test na protilátky proti vírusu varicella zoster (VZV). Pri negatívnom výsledku sa odporúča úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicеле a začiatok liečby sa má odložiť o 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie.
 - Dajte urobiť oftalmologické vyšetrenie u pacientov s anamnézou uveitídy alebo diabetes mellitus.
 - 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, karcinómu zo skvamózných buniek, Kaposiho sarkómu a karcinómu z Merkelových buniek).
 - Dajte pacientom, rodičom a opatrovateľom príručku pre pacientov, rodičov a opatrovateľov.

*QTc > 470 ms (u dospelých žien), > 460 ms (u dievčat) alebo > 450 ms (u dospelých mužov a chlapcov).

Algoritmus pri začatí liečby

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

Postup je potrebné dodržať aj pri zmene dávky z 0,25 mg na 0,5 mg Gilenye raz denne* u pediatrických pacientov.

Rovnako je potrebné postupovať aj pri obnovení liečby Gilenyou, 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 liečba Gilenyou 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.

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 Gilenye.

Vyskytla sa AV blokáda tretieho stupňa kedykoľvek počas monitorovania?



▶ ÁNO

Predĺžte monitorovanie minimálne cez noc, až do vymiznutia príznakov.

Splnili sa niektoré z nasledujúcich kritérií pri skončení monitorovania?

- pulz < 45 úderov/min, < 55 úderov/min u pediatrických pacientov \geq 12 rokov, alebo < 60 úderov/min u pediatrických pacientov vo veku 10 až < 12 rokov,
- EKG ukazuje novovzniknutú AV blokádu 2. alebo vyššieho stupňa alebo interval QTc \geq 500 ms



▶ ÁNO

Predĺžte monitorovanie minimálne cez noc, až do vymiznutia príznakov.

Je na konci monitorovania pulz najnižší od podania prvej dávky?



▶ ÁNO

Predĺžte monitorovanie minimálne o 2 hodiny až do zvýšenia srdcovej frekvencie.

Monitorovanie po podaní prvej dávky sa môže ukončiť.

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

*Pre pediatrických pacientov (vo veku \geq 10 rokov) je schválená dávka Gilenye 0,25 mg raz denne u pacientov s hmotnosťou \leq 40 kg a 0,5 mg raz denne u pacientov s hmotnosťou > 40 kg.

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 u pacientov s diabetes mellitus alebo s anamnézou uveitidy.
- Poučte pacientov, aby počas liečby a až do 2 mesiacov po jej ukončení okamžite hlásili akékoľvek prejavy a príznaky infekcie svojmu lekárovi.
 - U pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi encefalitide, meningitide alebo meningoencefalitide je potrebné ihneď stanoviť diagnózu a v prípade jej potvrdenia začať vhodnú liečbu.
 - Počas liečby Gilenyou boli hlásené závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobené vírusmi herpes simplex (HSV) a varicella zoster.
 - Hlásenia prípadov kryptokokovej meningitídy (niekedy smrteľnej) prišli po približne 2 – 3 rokoch liečby, aj keď presná súvislosť s trvaním liečby nie je známa.
 - Budte ostražití pri klinických príznakoch alebo nálezoch na MRI, ktoré môžu naznačovať rozvoj progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Pri podozrení na PML sa má liečba Gilenyou prerušiť až do jej vylúčenia.
 - Prípady PML sa vyskytli po približne 2 – 3 rokoch liečby monoterapiou, aj keď presná súvislosť s trvaním liečby nie je známa.
 - 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 $< 0,2 \times 10^9/l$.*
- Boli hlásené prípady akútneho zlyhania pečene vyžadujúceho transplantáciu pečene a klinicky významného poškodenia pečene.
 - V prípade absencie klinických príznakov:
 - Kontrolujte pečeňové transaminázy a sérový bilirubín po 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a následne pravidelne, až do 2 mesiacov po ukončení liečby Gilenyou.
 - Ak sú pečeňové transaminázy vyššie ako 3, ale menej ako 5-násobok ULN bez zvýšenia sérového bilirubínu, má sa začať častejšie sledovanie vrátane merania sérového bilirubínu a alkalickej fosfatázy (ALP), aby sa zistilo, či dôjde k ďalšiemu zvýšeniu a aby sa rozlíšila prítomnosť alternatívnej etiológie hepatálnej dysfunkcie.
- Ak sú pečeňové transaminázy najmenej 5-násobok ULN alebo najmenej 3-násobok ULN spojené s akýmkoľvek zvýšením sérového bilirubínu, je potrebné liečbu Gilenyou ukončiť. Monitorovanie pečene má pokračovať. Ak sa sérové hladiny vrátia do normálu (vrátane zistenia alternatívnej príčiny hepatálnej dysfunkcie), môže sa liečba Gilenyou znovu začať na základe starostlivého posúdenia pomeru prínosu a rizika pre pacienta.*
- Počas liečby nesmú ženy otehotnieť. Ak žena otehotnie, ukončíte liečbu. Liečba Gilenyou sa musí ukončiť 2 mesiace pred plánovaním gravidity a je potrebné zvážiť možný návrat aktivity ochorenia po ukončení liečby. Poskytnite pacientke medicínske poradenstvo ohľadom rizika poškodenia plodu spojeného s liečbou a je potrebné urobiť ultrazvukové vyšetrenie.
- Ženy v reprodukčnom veku (vrátane dospelých dievčat a ich rodičov/opatrovateľov) 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 (vrátane dospelých dievčat a ich rodičov/zákonných zástupcov/opatrovateľov) musia byť pravidelne poučené o závažných rizikách Gilenye pre plod.
- Zabezpečte, aby ženy v reprodukčnom veku (vrátane dospelých dievčat), ich rodičia (alebo zákonní zástupcovia) a opatrovatelia dostali pravidelné poradenstvo na základe Špecifickej informačnej karty pre pacientku ohľadom tehotenstva.
- Aby sa u gravidných žien s SM zistili účinky expozície Gileny, vyzývame lekárov, aby prípady gravidných pacientok, u ktorých mohlo dôjsť k expozícii Gileny kedykoľvek počas gravidity (počnajúc 8. týždňom pred poslednou menštruáciou) hlásili spoločnosti Novartis telefonicky na číslo +421 2 5070 6111 alebo emailom na adresu: vigilancia.sk@novartis.com, aby bolo možné sledovať tieto pacientky prostredníctvom programu PRIM (Pregnancy Outcomes Intensive Monitoring Program). Lekári môžu tiež svoje pacientky s SM užívajúce Gileny, ktoré sú gravidné, zaregistrovať do GPR (Gilenya Pregnancy Registry) telefonicky na čísle +421 2 57290 452 alebo emailom na adresu: peter.turcani@sm.unb.sk.
- Odporúča sa ostražitosť kvôli možnému výskytu bazocelulárneho karcinómu kože a iných kožných neoplaziem. Každých 6 až 12 mesiacov pacientovi vyšetrite kožu a odporučte ho k dermatológovi, ak sú zistené podozrivé lézie.
 - Upozornite pacientov, aby sa nevystavovali slnečnému žiareniu bez ochrany.
 - Uistite sa, že pacienti nedostávajú súbežnú liečbu fototerapiou UV-B žiarením alebo fotochemoterapiou PUVA.

*Pri obnovení liečby sa má použiť schválená dávka 0,5 mg raz denne (alebo 0,25 mg raz denne u pediatrických pacientov (vo veku ≥ 10 rokov) s hmotnosťou ≤ 40 kg), keďže iné režimy dávkovania neboli schválené.

- Gilenya má imunosupresívny účinok a môže zvýšiť riziko vzniku lymfómov (vrátane mycosis fungoides) a iných malignít (najmä kože) a ťažkých oportúnnych infekcií. Sledovanie sa má zamerať na kožné malignity aj na mycosis fungoides. Pacientov počas liečby pozorne monitorujte, najmä tých, ktorí majú súbežné ochorenia, alebo známe rizikové faktory, ako napr. predchádzajúca imunosupresívna liečba. Pri suspektnom riziku, ukončite liečbu.
- 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 pediatrických pacientov monitorujte prejavy a príznaky depresie a úzkosti.
- U každého pacienta a najmä u pediatrických pacientov každoročne prehodnoťte prínosy a riziká liečby Gilenyou.

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 svoju lekárku okamžite hlásili príznaky infekcie až do 2 mesiacov po ukončení liečby.
 - Dajte pacientom inštrukciu, aby boli ostražití a sledovali prejavy a príznaky infekcie encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy a PML.
- Poučte pacientky v reprodukčnom veku (vrátane dospelujúcich dievčat a ich rodičov/opatrovateľov), že účinná antikoncepcia je potrebná až do 2 mesiacov po ukončení liečby, kvôli závažným rizikám Gilenye pre plod.
- Poučte ženy, ktoré ukončujú liečbu Gilenyou kvôli plánovanej gravidite, že sa u nich môže obnoviť aktivita ochorenia.
- Odporúča sa ostražitosť kvôli možnému ťažkému zhoršeniu ochorenia po prerušení liečby.
 - V prípadoch ťažkého zhoršenia sa má začať s vhodnou liečbou podľa potreby.

Zhrnutie odporúčaní špecifických pre pediatrických pacientov

- Pred začatím liečby Gilenyou, zvažte kompletnú vakcináciu podľa vakcinačnej schémy.
- Poučte pacientov a ich rodičov/opatrovateľov o imunosupresívnych účinkoch Gilenye.
- Vyhodnoťte štádium vývoja podľa Tannerových kritérií, odmerajte výšku a telesnú hmotnosť podľa štandardu starostlivosti.
- Urobte kardiovaskulárny monitoring/EKG.
- Pri začatí liečby sledujte pacienta po podaní prvej dávky kvôli riziku bradyarytmie.
- U pediatrických pacientov opakujte sledovanie, ako po prvej dávke, aj pri zmene dávkovania z 0,25 mg na 0,50 mg Gilenye raz denne.*
- Zdôraznite dôležitosť dodržiavania liečby pacientom, najmä v súvislosti s prerušením liečby a nutnosťou zopakovať sledovanie ako po prvej dávke.
- Monitorujte u pacienta príznaky depresie a úzkosti.
- Poskytnite odporúčania ohľadom sledovania záchvatov.

*Pre pediatrických pacientov (vo veku ≥ 10 rokov) je schválená dávka Gilenye 0,25 mg raz denne u pacientov s hmotnosťou ≤ 40 kg a 0,5 mg raz denne u pacientov s hmotnosťou > 40 kg.

VÝZVA NA HLÁSENIE NÚL

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 ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: 02 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>



Novartis Slovakia s.r.o.
Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111
www.novartis.sk

SK2106099172