

RMP EDUKAČNÝ MATERIÁL

Kontrolný zoznam pre lekára
predpisujúceho lieky
s obsahom fingolimodu

ZHRNUTIE ODPORÚČANÍ

RMP edukačné materiály môžete nájsť aj na www.sukl.sk
v oddelení Bezpečnosť liekov – Edukačné materiály

RMP = Risk Management Plan – Plán riadenia rizík

Čo treba zohľadniť pri výbere pacienta pre fingolimod

Fingolimod je vhodný pre dospelých a pediatrických pacientov (≥ 10 rokov) na liečbu vysoko aktívnej relaps-remitujúcej sclerosis multiplex (RRSM)*.

Odporúčania pri začatí liečby

Fingolimod je kontraindikovaný u pacientov so srdcovým ochorením. Nezačínajte liečbu fingolimodom u pacientov s ochorením srdca alebo u tých, ktorí užívajú lieky, pri ktorých je fingolimod kontraindikovaný.

Fingolimod 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.

Požiadavky na monitorovanie

Zvážte pacientov s nasledujúcimi stavmi až po vykonaní analýzy rizika/prínosu a konzultácii s kardiológom.

Sinoatriálny srdcový blok, symptomatická bradykardia alebo rekurentná synkopa v anamnéze, významné predĺženie QT intervalu[†], zástava srdca v anamnéze, nekontrolovaná hypertenzia alebo ťažké spánkové apnoe

- Odporúča sa aspoň predĺžené sledovanie cez noc
- Poradte sa s kardiológom o správnom monitorovaní pri podaní prvej dávky

Užívanie betablokátorov, blokátorov kalciového kanála[‡] znižujúcich srdcovú frekvenciu alebo iných liečiv, o ktorých je známe, že môžu znižovať srdcovú frekvenciu[§].

- Poradte sa s kardiológom o možnosti prechodu na lieky neznižujúce srdcovú frekvenciu
- Ak zmena lieku nie je možná, predĺžte monitorovanie minimálne cez noc
- Uistite sa, že pacienti súbežne neužívajú antiarytmiká triedy Ia alebo triedy III

Tento postup sa má dodržiavať aj u pediatrických pacientov, keď sa dávka zmení z 0,25 mg na 0,5 mg fingolimodu jedenkrát denne[¶]

Takto sa má postupovať aj pri opätovnom začatí liečby, ak sa liečba fingolimodom preruší na:

- Jeden deň alebo dlhšie počas prvých 2 týždňov liečby
- Viac ako 7 dní počas 3. a 4. týždňa liečby
- Viac ako 2 týždne po prvom mesiaci liečby

Monitorujte minimálne 6 hodín

Po prvej dávke a pri opätovnom začatí liečby po vysadení alebo zvýšení dennej dávky

- Vykonajte základné meranie EKG a TK
- Minimálne 6 hodín monitorujte príznaky a symptómy bradykardie s hodinovými kontrolami pulzu a krvného tlaku. Ak je pacient symptomatický, pokračujte v monitorovaní až do ich vymiznutia
 - Počas 6-hodinového obdobia sa odporúča nepretržité EKG (v reálnom čase).
- Vykonajte EKG po 6 hodinách

Algoritmus začatia liečby

Vyžadoval pacient farmakologickú intervenciu kedykoľvek počas monitorovacieho obdobia?	Nie Áno	Monitorujte cez noc v zdravotníckom zariadení. Monitorovanie prvej dávky sa má zopakovať po druhej dávke fingolimodu
Vyskytla sa AV blokáda tretieho stupňa kedykoľvek počas monitorovacieho obdobia?	Nie Áno	Predĺžte monitorovanie aspoň cez noc, kým sa nálezy nevyriešia
Vyskytlo sa na konci monitorovacieho obdobia niečo z nasledovného?	Srdcová frekvencia <45 úderov/min u dospelých, <55 úderov/min u pediatrických pacientov ≥12 rokov alebo <60 úderov/min u pediatrických pacientov vo veku 10 až <12 rokov EKG ukazuje novovzniknutú AV blokádu druhého alebo vyššieho stupňa alebo QTc interval ≥ 500 ms	Nie Áno Predĺžte monitorovanie aspoň cez noc, kým sa nálezy nevyriešia
Je srdcová frekvencia na konci monitorovacieho obdobia najnižšia od podania prvej dávky?	Nie Áno	Predĺžte sledovanie aspoň o 2 hodiny až kým sa nezvýši srdcová frekvencia

Monitorovanie prvej dávky je ukončené

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

- * Fingolimod je indikovaný ako monoterapia modifikujúca ochorenie pri vysoko aktívnej relaps-remitujúcej sclerosis multiplex (roztrúsenej skleróze, SM) u nasledujúcich skupín dospelých pacientov a pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších: 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 sklerózou multiplex, definovanou 2 alebo viacerými invalidizujúcimi relapsami počas 1 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.
- † QTc >470 ms (u dospelých žien), QTc >460 ms (u dievčat) alebo QTc >450 ms (u dospelých mužov a chlapcov)
- ‡ Zahŕňajú verapamil alebo diltiazem.
- § Zahŕňajú antiarytmiká triedy Ia a triedy III, ivabradín, digoxín, inhibítory cholínesterázy alebo pilokarpín.
- ¶ Po 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.

Odporúčania pre manažment pacientov užívajúcich fingolimod

Kľúčové bezpečnostné opatrenia a upozornenia pri začatí, v priebehu a pri ukončovaní liečby.

Pred začatím liečby

- Fingolimod je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). U pacientov s týmto ochorením nezačínajte liečbu fingolimodom.
- Skontrolujte nedávne hladiny aminotransferáz a bilirubínu (z predchádzajúcich 6 mesiacov).
- Skontrolujte nedávny kompletný krvný obraz (z predchádzajúcich 6 mesiacov alebo po skončení predchádzajúcej liečby).
- Informujte ženy vo fertilnom veku (vrátane dospelých dievčat a ich rodičov/opatrovateľov), že fingolimod je kontraindikovaný u tehotných žien a žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, a o závažných rizikách fingolimodu pre plod.
- Fingolimod je teratogénny. Pred začatím liečby sa uistite o negatívnom výsledku tehotenského testu u žien vo fertilnom veku (vrátane dospelých dievčat) a test opakujte v priebehu liečby vo vhodných intervaloch.
- Poskytnite všetkým pacientkam, rodičom (alebo zákonným zástupcom) a opatrovateľom Kartú pacientky.
- Poučte ženy vo fertilnom veku (vrátane dospelých dievčat, ich rodičov/opatrovateľov), aby zabránili otehotneniu, a aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby fingolimodom a 2 mesiace od ukončenia liečby. Poradenstvo je potrebné uskutočniť aj pomocou Karty pacientky.
- Fingolimod je kontraindikovaný u pacientov so syndrómom imunodeficiencie, zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií vrátane imunokompromitovaných pacientov alebo ťažkých aktívnych alebo aktívnych chronických infekcií (t. j. hepatitídy alebo tuberkulózy). Nezačínajte liečbu fingolimodom u pacientov s ktorýmkoľvek z týchto stavov.
- Odložte začiatok liečby u pacientov s ťažkou aktívnou infekciou až do jej vyliečenia.
- Vyhnite sa súbežnému podávaniu antineoplastík, imunomodulačných alebo imunosupresívnych liekov kvôli riziku aditívnych účinkov na imunitný systém. Z rovnakého dôvodu sa má starostlivo zvážiť rozhodnutie o dlhodobom súbežnom podávaní kortikosteroidov.
- Z klinickej praxe boli hlásené prípady infekcie ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázií, bradavíc a nádorových ochorení súvisiacich s HPV. Podľa štandardu starostlivosti sa u pacientov odporúča skrining (vrátane Pap testu) a vakcinácia proti HPV.
- Neliečte fingolimodom pacientov s podozrením alebo potvrdenou progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou (PML).
- Uistite sa, že pacienti majú základné MRI vyšetrenie do 3 mesiacov pred začatím liečby fingolimodom.
- U pacientov, ktorí nemajú v anamnéze potvrdené zdravotníckym pracovníkom prekonané 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 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie.
- Zaistite oftalmologické vyšetrenie u pacientov s uveitídou v anamnéze alebo s diabetes mellitus.
- Zaistite kožné vyšetrenie. Odporúča sa kožné vyšetrenie, ak sú zistené podozrivé lézie, ktoré potenciálne môžu indikovať bazocelulárny karcinóm, alebo iné kožné neoplazmy (vrátane malígneho melanómu, skvamocelulárneho karcinómu, Kaposiho sarkómu a karcinómu z Merkelových buniek).
- Poskytnite pacientom, rodičom a opatrovateľom príručku pre pacientov, rodičov a opatrovateľov.

Počas liečby

□ Zabezpečte kompletne oftalmologické vyšetrenie:

- po 3 – 4 mesiacoch od začatia liečby kvôli včasnému zachyteniu poškodenia zraku v dôsledku liekom indukovaného makulárneho edému,
- u pacientov, u ktorých sa rozvinie makulárna degenerácia, prerušte liečbu fingolimodom. Znova začnite liečbu len po starostlivom zvážení prínosu a rizika

□ Poučte pacientov, aby počas liečby a až do 2 mesiacov po jej ukončení okamžite hlásili akékoľvek prejavy a príznaky infekcie svojmu lekárovi.

- Príznaky ako horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť hlavy sprevádzaná stuhnutím šíje, citlivosť na svetlo, nevoľnosť, pásový opar a/alebo zmätenosť alebo záchvaty môžu byť príznakmi meningitídy a/alebo encefalitídy
- Vykonajte rýchle diagnostické vyšetrenie u pacientov so symptómami a znakmi zodpovedajúcimi encefalitíde, meningitíde alebo meningoencefalitíde a začnite vhodnú liečbu, ak také ochorenie zistíte
 - Počas liečby fingolimodom boli hlásené závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobené vírusmi *Herpes simplex* (HSV) a *Varicella zoster*.
 - Prípady kryptokokovej meningitídy (niekedy smrteľnej) boli hlásené po približne 2 – 3 rokoch liečby, aj keď presná súvislosť s trvaním liečby nie je známa.

□ Boli hlásené prípady akútneho zlyhania pečene vyžadujúceho transplantáciu pečene a klinicky významného poškodenia pečene.

- V prípade absencie klinických príznakov:
 - Kontrolujte hladiny pečeneových aminotransferáz a sérového bilirubínu po 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a následne pravidelne, až do 2 mesiacov po ukončení liečby fingolimodom.
 - Ak sú hladiny pečeneových aminotransferáz vyššie ako 3, ale nižšie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) bez zvýšenia sérového bilirubínu, má sa začať častejšie sledovanie vrátane merania hladín sérového bilirubínu a alkalickéj fosfatázy (ALP), aby sa zistilo, či dôjde k ďalšiemu zvýšeniu a aby sa rozlíšila prítomnosť alternatívnej etiológie hepatálnej dysfunkcie.
 - Ak sú hladiny pečeneových aminotransferáz najmenej 5-násobok ULN alebo najmenej 3-násobok ULN spojené s akýmkoľvek zvýšením sérového bilirubínu, je potrebné liečbu fingolimodom ukončiť. Liečbu fingolimodom znovu začnite, až po dôkladnom zvážení prínosu a rizika.

□ U pacientov s klinickými príznakmi dysfunkcie pečene okamžite vyhodnoťte a prerušte liečbu fingolimodom, ak sa potvrdí významné poškodenie pečene. Ak sa sérové hladiny vrátia do normálu (vrátane prípadu, keď sa zistí alternatívna príčina dysfunkcie pečene), liečba fingolimodom sa môže znovu začať, ak je zhodnotenie prínosu a rizika pre pacienta priaznivé.

- Fingolimod by sa mal vysadiť u pacientov s herpetickými infekciami. Liečba fingolimodom sa má prerušiť u pacientov s kryptokokovou meningitídou po dôkladnom zvážení špecialistu pred opätovným začatím liečby.
 - Informujte pacientov, že počas liečby fingolimodom nemajú dostať živé oslabené vakcíny, a že aj iné vakcíny môžu byť menej účinné.
 - V prípade závažnej infekcie zvážte pozastavenie liečby fingolimodom a pomer prínosu a rizika akéhokoľvek následného opätovného začatia liečby.
 - PML sa pozorovala prevažne po 2 alebo viacerých rokoch liečby fingolimodom.
 - Každoročné MRI možno zvážiť najmä u pacientov s viacerými rizikovými faktormi, ktoré sú vo všeobecnosti spojené s PML.
 - Ak máte podozrenie na PML, okamžite vykonajte diagnostickú MRI a pozastavte liečbu fingolimodom, kým sa nevytlúči PML. Ak sa potvrdí PML, liečbu fingolimodom natrvalo prerušte.
 - U pacientov liečených modulátormi receptorov S1P vrátane fingolimodu, u ktorých sa vyvinula PML a následne prerušili liečbu, bol hlásený imunorekonštitučný zápalový syndróm (IRIS). Čas do nástupu IRIS u pacientov s PML bol zvyčajne týždne až mesiace po vysadení modulátora receptora S1P. Je potrebné sledovať vývoj IRIS a začať vhodnú liečbu súvisiaceho zápalu.
- Monitorujte počet lymfocytov v periférnej krvi pred a počas liečby fingolimodom. Prerušte liečbu, ak sa potvrdí počet lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$ až do zotavenia.
 - 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. Pacientka má byť poučená ohľadom rizika poškodenia plodu spojeného s liečbou a je potrebné urobiť ultrazvukové vyšetrenie.
 - Ženy v reprodukčnom veku (vrátane dospievajúcich 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 dospievajúcich dievčat a ich rodičov/zákonných zástupcov/opatrovateľov) musia byť pravidelne poučené o závažných rizikách fingolimodu pre plod.
 - Na pomoc pri určovaní účinkov expozície fingolimodu u tehotných žien s SM sa lekárom odporúča, aby hlásili tehotné pacientky, ktoré mohli byť vystavené pôsobeniu fingolimodu kedykoľvek počas tehotenstva (od 8 týždňov pred poslednou menštruáciou ďalej), spoločnostiam (na základe názvu lieku) uvedeným v časti HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE REAKCIE.
 - Odporúča sa ostražitosť kvôli možnému výskytu bazocelulárneho karcinómu kože a iných kožných neoplaziem. 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 ochrany.
 - Poučte pacientov, že nemôžu dostávať súbežnú liečbu fototerapiou UV-B žiarením alebo fotochemoterapiou PUVA.
 - Zvážte prerušenie liečby fingolimodom a prehodnoďte pomer prínosu a rizika pre pacienta pri každom ďalšom opätovnom začatí liečby.

Zhrnutie odporúčaní špecifických pre pediatrických pacientov

Všetky upozornenia, opatrenia a monitorovanie u dospelých sa vzťahujú aj na pediatrických pacientov. Okrem toho:

Pred začatím liečby

- Pred začatím liečby fingolimodom sa uistite, že stav očkovania je aktuálny.
- Vyhodnoďte štádium vývoja podľa Tannerových kritérií, odmerajte výšku a telesnú hmotnosť podľa štandardov starostlivosti.

Počas liečby

- Pri začatí liečby monitorujte pacienta po podaní prvej dávky kvôli riziku bradyarytmie.
- U pediatrických pacientov opakujte monitoring ako po prvej dávke aj pri zmene dávkovania z 0,25 mg na 0,50 mg fingolimodu raz denne*.
- Zdôraznite dôležitosť dodržiavania liečby pacientom, najmä v súvislosti s prerušením liečby a nutnosťou zopakovať monitoring ako po prvej dávke.
- Monitorujte u pacienta príznaky depresie a úzkosti.

* Pre pediatrických pacientov (vo veku ≥ 10 rokov) je schválené dávkovanie fingolimod 0,25 mg jedenkrát denne pre pacientov s hmotnosťou ≤ 40 kg a 0,5 mg jedenkrát denne pre pacientov s hmotnosťou > 40 kg.

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 vigilancie, 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 priamo nasledujúcim spoločnostiam:

Názov lieku	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Kontakt
Bonaxon	Egis Pharmaceuticals PLC, Maďarsko	EGIS SLOVAKIA, spol. s r.o. , Prievozská 4D, 821 09 Bratislava, e-mail: registracia@egis.sk, tel.: +421 2 3240 9413
Efigalo 0,5 mg tvrdé kapsuly	KRKA, d.d., Novo mesto, Slovinsko	KRKA Slovensko, s.r.o. , Karadžičova 8, 821 08 Bratislava, e-mail: pharmacovigilance.sk@krka.biz, tel.: +421 2 571 04 501
Fingolimod Accord 0,5 mg tvrdé kapsuly	Accord Healthcare S.L.U., Španielsko	ProFound Bratislava, s. r. o. , Pestovateľská 2, Air Office A, 821 04 Bratislava, e-mail: accord.pv@tepsivo.com, tel.: +421 948 205 083
Fingolimod Glenmark 0,5 mg tvrdé kapsuly	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvězdova 1716/2b 140 78 Praha 4 Česká republika	GLENMARK PHARMACEUTICALS SK, s.r.o. , Tomášikova 64, 831 04 Bratislava 3, Slovenská republika, tel.: +421 2 20 255 046, e-mail: Slovak.PVG@glenmarkpharma.com
Fimodigo 0,5 mg tvrdé kapsuly	Vipharm S.A., Poľsko	Vipharm Slovakia s.r.o. , Čajakova 18, 811 05 Bratislava, e-mail: farmakovigilancia@vipharm.sk, tel.: +421 2 32 10 14 80
Fingolimod Mylan 0,5 mg tvrdé kapsuly	Mylan Pharmaceu- ticals Limited, Írsko	Viatrix Slovakia s.r.o. , Bottova 7939/2A, 811 09 Bratislava, e-mail: pv.slovakia@viatrix.com, tel.: +421 917 337 974
Fingolimod Reddy 0,5 mg tvrdé kapsuly	Reddy Holding GmbH, Nemecko	Reddy Holding GmbH , Kobelweg 95, 86156 Augsburg, Nemecko, e-mail: SafetyDRL.Slovakia@pharmalex.com, tel.: +421 2 333 229 86
Fingolimod Richter 0,5 mg tvrdé kapsuly	Gedeon Richter Plc., Maďarsko	Gedeon Richter Slovakia, s.r.o. , Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, e-mail: drugsafety.sk@gedeonrichter.eu, tel. + 421 2 5020 5801
Fingolimod STADA 0,5 mg tvrdé kapsuly	STADA Arzneimittel AG, Nemecko	STADA PHARMA Slovakia, s.r.o. , Digital Park III., Einsteinova 19, 851 01 Bratislava, e-mail: neziaduceucinky@stada.sk, tel.: +421 2 5262 1933
Fingolimod Zentiva 0,5 mg	Zentiva, k.s., Česká republika	Zentiva, a.s. , Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, e-mail: PV-Slovakia@zentiva.com, tel.: +421 239 183 010
Gaxenim 0,5 mg	Bausch Health Ireland Limited, Írsko	Bausch Health Slovakia s.r.o. , Galvaniho 7/B, 821 04 Bratislava, e-mail: pharmacovigilance.slovakia@bauschhealth.com, tel.: +421 2 3233 4900
GILENYA 0,25 mg tvrdé kapsuly GILENYA 0,5 mg tvrdé kapsuly	Novartis Europharm Limited, Írsko	Novartis Slovakia s.r.o. , Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, e-mail: vigilancia.sk@novartis.com, tel.: +421 2 50706111
Chantico 0,5 mg tvrdé kapsuly	G.L. Pharma GmbH, Rakúsko	G.L. Pharma Slovakia, s.r.o. , Stromová 13, 831 01 Bratislava, e-mail: hlasenie@gl-pharma.sk, tel.: +421 2 381 047 48
LOGNIF 0,5 mg tvrdé kapsuly	TEVA Pharmace- uticals Slovakia s.r.o., Slovensko	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. , Bajkalská 19/B, 821 01 Bratislava, e-mail: Safety.sk@teva.sk, tel.: +421 2 57267911
Areleptan	Pharmaselect International Beteiligungs GmbH, Rakúsko	Pharmaselect SK s.r.o. , Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava, e-mail: info@pharmaselect.sk, tel.: +421 905 744 854

Tabuľka obsahuje zoznam liekov registrovaných v SR v čase schválenia daného materiálu. Pri predpisovaní lieku sa, prosím, riadte aktuálnym kategorizačným zoznamom a dostupnosťou liekov.