

Kontrolna lista za lekare koji propisuju lek Estrela® (fingolimod)

Važne činjenice prilikom izbora pacijenta za terapiju lekom Estrela (fingolimod)

Lek Estrela se koristi kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 10 godina i starijih) za lečenje veoma aktivne relapsno remitentne multiple skleroze (RRMS).

Odgovarajući pacijenti za terapiju lekom Estrela:

Odrasli i pedijatrijski pacijenti (uzrasta 10 godina i starijih) sa veoma aktivnom RRMS kod kojih nije postignut odgovor na potpuni i odgovarajući režim lečenja barem jednim lekom koji modifikuje tok bolesti ili pacijenti kod kojih se brzo razvija teška RRMS.

Iako mnogi pacijenti mogu biti podobni za lečenje lekom Estrela, kod sledećih pacijenata je lek Estrela kontraindikovano ili se ne preporučuje:

Kontraindikacije:

- sindrom imunodeficijencije;
- pacijenti sa povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitovane pacijente (što uključuje one koji trenutno primaju imunosupresivnu terapiju ili one koji su imunokompromitovani zbog prethodnih terapija);
- teške aktivne infekcije, aktivne hronične infekcije (hepatitis, tuberkuloza);
- aktivne maligne bolesti;
- teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C);
- pacijenti koji su tokom prethodnih 6 meseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pektoris, moždani udar/tranzitorni ishemijski napad (TIA), dekompenzovanu srčanu insuficijenciju (koja zahteva stacionarno lečenje) ili srčanu insuficijenciju klase III/IV prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva (engl. *New York Heart Association NYHA*);
- pacijenti sa teškim srčanim aritmijama kojima je potrebna terapija aritmije antiaritmicima klase Ia ili klase III;
- pacijenti sa atrioventrikularnim (AV) blokom *Mobitz* tip II drugog stepena ili AV blokom trećeg stepena, ili sa sindromom bolesnog sinusa, ukoliko ne nose pejsmejker;
- pacijenti koji imaju početnu vrednost QTc intervala ≥ 500 milisekundi;
- kod trudnica i žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efikasnu kontracepciju;
- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka.

Lek Estrela® se ne preporučuje kod pacijenata sa:

- sino-atrijalnim srčanim blokom
- značajnim produženjem QT¹ intervala
- srčanim zastojem u anamnezi
- teškom apnejom tokom spavanja

¹ QTc > 470 milisekundi (žene), QTc > 460 milisekundi (devojčice) ili > 450 milisekundi (muškarci i dečaci)

- simptomatskom bradikardijom u anamnezi
- rekurentnom sinkopom u anamnezi
- nekontrolisanom hipertenzijom.

Kod ovih pacijenata, terapiju lekom Estrela treba razmotriti samo ako očekivana korist prevazilazi moguće rizike, a pre početka lečenja treba konsultovati kardiologa kako bi se odredilo najprikladnije praćenje nakon prve doze. Za početak terapije se preporučuje produženo praćenje barem tokom noći.

Lek Estrela se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji mogu smanjiti srčanu frekvencu. Kod ovih pacijenata, terapiju lekom Estrela treba razmotriti samo ako očekivana korist prevazilazi moguće rizike, a pre početka lečenja treba konsultovati kardiologa u vezi sa prelaskom na lekove koji ne smanjuju srčanu frekvencu, i ukoliko to nije moguće, treba potražiti savet od kardiologa kako bi se odredilo najprikladnije praćenje nakon prve doze, a preporučuje se i produženo praćenje barem tokom noći.

Preporučeni koraci vođenja pacijenta koji su na terapiji lekom Estrela

Kontrolna lista koja sledi treba da pomogne u vođenju pacijenta koji su na lečenju lekom Estrela. Navedeni su ključni koraci na početku, tokom i nakon prekida terapije.

Pre početka terapije

- Terapija fingolimodom se ne preporučuje kod sledećih pacijenata, osim ako očekivana korist ne prevazilazi moguće rizike:
 - pacijenti sa sino-atrijalnim srčanim blokom, značajnim produženjem QT¹ intervala, srčanim zastojem u anamnezi, teškom apnejom tokom spavanja, simptomatskom bradikardijom u anamnezi, rekurentnom sinkopom u anamnezi ili nekontrolisanom hipertenzijom
 - potražite savet kardiologa kako bi se odredilo najprikladnije praćenje nakon prve doze; preporučuje se produženo praćenje bar preko noći
 - pacijenti koji su istovremeno na terapiji beta blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvencu (kao što su verapamil ili diltiazem), ili drugim lekovima koji mogu smanjiti srčanu frekvencu (npr. ivabradin, digoksin, inhibitori acetilholinesteraze ili pilokarpin).
 - potražite savet kardiologa u vezi sa prelaskom na lekove koji ne smanjuju srčanu frekvencu
 - ako ne može da se prekine primena lekova koji smanjuju srčanu frekvencu, potražite savet od kardiologa kako bi se odredilo najprikladnije praćenje nakon prve doze; preporučuje se produženo praćenje bar preko noći
- Proverite da pacijenti ne uzimaju istovremeno antiaritmike klase Ia (npr. hinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amjodaron, sotalol).
- Izbegavajte istovremenu primenu antineoplastika, imunomodulatora ili imunosupresiva zbog rizika od aditivnih efekata na imunski sistem. Iz istog razloga, odluku o istovremenoj primeni produžene terapije kortikosteroidima treba doneti nakon pažljivog razmatranja.

- Obezbedite što skoriji nalaz kompletne krvne slike (dobijen u poslednjih 6 meseci ili nakon prekida prethodne terapije).
- Obezbedite što skoriji nalaz (ne stariji od 6 meseci) vrednosti transaminaza i bilirubina.
- Kod pacijenata sa teškom aktivnom infekcijom odložite započinjanje terapije dok se infekcija ne izleči.
- Proverite status antitela na *varicella zoster virus* (VZV) kod pacijenata koji nemaju potvrdu lekara da su preležali ovčije boginje ili u čijem vakcinalnom kartonu nema podatka da su primili vakcinu protiv VZV. U slučaju negativnog statusa, preporučuje se puna vakcinacija protiv VZV i odlaganje početka terapije za 1 mesec kako bi se ispoljio potpuni učinak vakcinacije.
- Razmotrite vakcinaciju protiv humanog papiloma virusa (HPV) pre početka lečenja zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda. Preporučuje se i skrining na rak (uključujući i Papa test) prema standardu zdravstvene zaštite.
- Pacijente koji imaju dijabetes melitus ili uveitis u anamnezi uputite na oftalmološki pregled pre započinjanja terapije.
- Obavestite pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/staratelje) da je lek Estrela kontraindikovano tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efikasnu kontracepciju.
- Lek Estrela je teratogen. Potvrdite negativan rezultat testa na trudnoću kod žena u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje) pre započinjanja lečenja.
- Obavestite pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući i adolescentkinje i njihove roditelje/staratelje) o ozbiljnim rizicima leka Estrela po plod.
- Posavetujte pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući i adolescentkinje i njihove roditelje/staratelje) da izbegavaju da zatrudne i da koriste efikasne metode kontracepcije tokom terapije, kao i do 2 meseca nakon prekida terapije.
- Dajte pacijentkinjama, odnosno roditeljima/starateljima adolescentkinja *Karticu za pacijentkinje sa podsetnikom o trudnoći*.
- Obezbedite odraslim pacijentima *Podsetnik za pacijente*, a roditeljima/starateljima pedijatrijskih pacijenata obezbedite *Vodič za roditelje/staratelje čije dete primenjuje lek Estrela*
- Uradite početni elektrokardiogram (EKG) i izmerite krvni pritisak pre prve doze.
- Kod pedijatrijskih pacijenata izmerite visinu i težinu, procenite stepen fizičkog razvoja prema Tanner-ovoj skali i utvrdite raspored vakcinacije prema standardu zdravstvene zaštite. Preporučuje se da pedijatrijski pacijenti završe sve imunizacije u skladu sa važećim smernicama za imunizaciju pre započinjanja terapije.

Algoritam za početak terapije

Fingolimod izaziva prolazno smanjenje srčane frekvence i može dovesti do usporenog atrioventrikularnog sprovođenja prilikom započinjanja terapije. Sve pacijente treba pratiti najmanje 6 sati na početku terapije lekom Estrela kako je opisano u algoritmu u nastavku.

Ovu proceduru treba slediti i kod ponovnog započinjanja terapije ako se terapija lekom Estrela prekine na:

- 1 ili više dana tokom prve 2 nedelje terapije;
- Više od 7 dana tokom 3. i 4. nedelje terapije;
- Više od 2 nedelje nakon najmanje 1 meseca terapije.

Pratiti najmanje 6 sati

- Uradite početni EKG i izmerite krvni pritisak;
- Pacijenta pratite najmanje 6 sati kako biste uočili znake i simptome bradikardije, uz merenje srčane frekvence i krvnog pritiska na svakih sat vremena;
 - Preporučuje se kontinuirani EKG monitoring tokom ovog perioda od 6 sati;
- Uradite EKG nakon šestosatnog perioda praćenja.

Da li je pacijentu bila potrebna farmakološka intervencija u bilo kom trenutku tokom perioda praćenja?



NE

▶ DA

Produžiti praćenje u zdravstvenoj ustanovi barem tokom noći, dok se stanje ne poboljša. Praćenje kao nakon prve doze treba ponoviti i nakon druge doze leka Estrela.

Da li se AV blok trećeg stepena dogodio u bilo kom trenutku tokom perioda praćenja?



NE

▶ DA

Produžiti praćenje u zdravstvenoj ustanovi barem tokom noći, dok se stanje ne poboljša.

Da li je na kraju šestosatnog perioda praćenja ispunjen bilo koji od sledećih kriterijuma?

▶ DA

Produžiti praćenje u zdravstvenoj ustanovi barem tokom noći, dok se stanje ne poboljša.

Srčana frekvencija <45 otkucaja/min, <55 otkucaja/min kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ≥ 12 godina ili <60 otkucaja/min kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta < 12 godina

EKG nalaz pokazuje novonastali AV blok drugog ili višeg stepena ili QT_c interval ≥ 500 msec



NE

Da li je na kraju šestosatnog perioda praćenja srčana frekvencija najniža otkako je primenjena prva doza leka?

▶ DA

NE

Produžiti praćenje u zdravstvenoj ustanovi još najmanje 2 sata i dok se srčana frekvencija ne poveća

Praćenje prve doze je završeno

Tokom terapije

- Preporučena doza leka Estrela za odrasle pacijente i pedijatrijske pacijente uzrasta 10 godina i više i telesne mase > 40 kg je jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima oralno, jednom dnevno. Za pedijatrijske pacijente uzrasta 10 godina i više i telesne mase ≤ 40 kg preporučena doza je jedna kapsula od 0,25 mg koja se uzima oralno, jednom dnevno.²
- Proveravajte kompletnu krvnu sliku periodično tokom terapije, u 3. mesecu i najmanje jednom godišnje nakon toga. Prekinite terapiju ako apsolutni broj limfocita bude $0,2 \times 10^9/L$.
- Proveravajte vrednosti transaminaza jetre i bilirubina u serumu u 1., 3., 6., 9. i 12. mesecu terapije i periodično nakon toga do 2 meseca nakon prekida terapije.
 - U odsustvu kliničkih simptoma, ako vrednosti transaminaza jetre budu veće od trostruke ali manje od petostruke vrednosti gornje granice normalnih vrednosti (ULN) bez povećanja vrednosti bilirubina u serumu, treba ih kontrolisati češće, uključujući određivanje vrednosti bilirubina u serumu i alkalne fosfataze (ALP) kako bi se utvrdilo da li će doći do daljih povećanja i kako bi se utvrdilo da li je prisutna neka druga etiologija disfunkcije jetre. Ako su vrednosti transaminaza jetre najmanje 5 puta veće od ULN ili najmanje 3 puta veće od ULN uz bilo kakvo povećanje vrednosti bilirubina u serumu, terapiju lekom Estrela treba obustaviti i treba nastaviti praćenje funkcije jetre.
- Savetujte pacijentima da odmah prijave znake i simptome infekcije tokom lečenja lekom Estrela
 - Treba sprovesti brzu dijagnostičku procenu pacijenata kod kojih postoje znaci i simptomi koju ukazuju na encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis i ukoliko se postavi dijagnoza, treba započeti odgovarajuće lečenje.
 - Ozbiljni, životno ugrožavajući, slučajevi encefalitisa, meningitisa ili meningoencefalitisa ponekad i sa smrtnim ishodom, uzrokovani virusima *herpes simplex* (HSV) i VZV desili su se u bilo kom trenutku tokom terapije fingolimodom
 - Zabeleženi su slučajevi kriptokoknog meningitisa, ponekad sa smrtnim ishodom, nakon približno 2-3 godine lečenja, mada tačna povezanost sa trajanjem lečenja nije poznata.
 - Zabeleženi su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) nakon približno 2-3 godine lečenja monoterapijom, mada tačna povezanost sa trajanjem lečenja nije poznata.

² Lek Estrela, kapsule, tvrde jačine 0,25 mg nije dostupan na tržištu Crne Gore.

Treba biti na oprezu u slučaju kliničkih simptoma ili nalaza magnetne rezonance koji ukazuju na PML. Ukoliko se sumnja na PML, obustaviti terapiju lekom Estrela dok se PML ne isključi kao moguća dijagnoza.

- Fingolimod ima imunosupresivni efekat što povećava rizik od infekcije kod pacijenta, uključujući oportunističke infekcije koje mogu biti fatalne, i povećava rizik od razvoja limfoma i drugih malignih bolesti, naročito malignih bolesti kože. Praćenje treba da uključi obraćanje pažnje na kožne malignitete i fungoidnu mikozu. Pažljivo pratite pacijente, posebno one sa istovremenim stanjima ili poznatim faktorima rizika, poput prethodne imunosupresivne terapije. Ukoliko se sumnja na ovakav rizik, razmotrite da li je neophodan prekid terapije zavisno od slučaja.
- Preporučuje se obraćanje pažnje na karcinom bazalnih ćelija i druge kožne neoplazme, uključujući maligni melanom, karcinom skvamoznih ćelija, Kapošijev sarkom i karcinom *Merkel*-ovih ćelija, i sa tim u vezi treba obaviti lekarski pregled kože na početku primene leka, a potom svakih 6 do 12 meseci prema kliničkoj proceni. U slučaju da se otkriju sumnjive lezije, pacijenta treba uputiti dermatologu.
 - Upozorite pacijente da se ne izlažu sunčevoj svetlosti bez zaštite;
 - Pobrinite se da pacijenti ne primaju istovremenu fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA fotohemoterapiju.
- Kompletan oftalmološki pregled treba razmotriti:
 - 3-4 meseca nakon započinjanja terapije radi ranog otkrivanja oštećenja vida zbog edema makule izazvanog lekom;
 - tokom terapije kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili uveitisom u anamnezi.
- Tokom terapije i još do 2 meseca po njenoj obustavi:
 - vakcinacija može biti manje delotvorna;
 - izbegavati upotrebu živih, atenuisanih vakcina jer one predstavljaju rizik za razvoj infekcije
- Žene ne smeju da ostanu u drugom stanju dok uzimaju lek Estrela. Ako žena zatrudni tokom lečenja, terapija lekom Estrela se mora prekinuti. Pružite savet pacijentkinji vezano za rizik od štetnih efekata na fetus povezanih sa terapijom i uputite je na ultrazvučne preglede.
- Terapiju lekom Estrela treba prekinuti 2 meseca pre planiranja trudnoće. Kada se terapija prekida radi planiranja trudnoće, treba uzeti u obzir moguću ponovnu aktivaciju bolesti.
- Redovno informišite pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/staratelje) o ozbiljnim rizicima leka Estrela po fetus. Naglasite pacijentkinjama koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/staratelje) da moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije, kao i do 2 meseca nakon prekida terapije. Testovi na trudnoću se moraju ponavljati u odgovarajućim vremenskim intervalima.

- Zabeleženi su slučajevi epileptičnih napada, uključujući *status epilepticus*. Preporučuje se opreznost radi uočavanja epileptičnih napada, naročito kod pacijenata sa postojećim oboljenjem ili sa epilepsijom u ličnoj ili porodičnoj anamnezi.
- Pratite pedijatrijske pacijente radi uočavanja znakova i simptoma depresije i anksioznosti.
- Svake godine ponovo procenite koristi lečenja lekom Estrela u odnosu na rizike za svakog pacijenta, naročito za pedijatrijske pacijente.

Nakon prekida terapije

- Ponovite postupak praćenja prve doze kod ponovnog započinjanja terapije ako se terapija lekom Estrela prekine na:
 - 1 ili više dana tokom prve 2 nedelje terapije;
 - Više od 7 dana tokom 3. i 4. nedelje terapije;
 - Više od 2 nedelje nakon najmanje 1 meseca terapije.
- Savetujte pacijente da odmah prijave znake i simptome infekcije do 2 meseca nakon prestanka lečenja.
- Naglasite pacijentkinjama koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/staratelje) da moraju da koriste efikasnu kontracepciju do 2 meseca nakon prekida terapije.
- Neophodan je oprez pri prestanku primene fingolimoda zbog rizika od ponovne aktivacije bolesti. Pacijente treba nadgledati u ovom periodu kako bi se utvrdilo da li ima znakova ponovne aktivacije bolesti i započeti odgovarajuće lečenje prema potrebi.

Sažetak smernica za pedijatrijske pacijente

Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata sličan je onom kod odraslih, pa se upozorenja i mere opreza takođe primenjuju i na pedijatrijske pacijente.

- Procenite stepen fizičkog razvoja (Tanner-ova skala) i izmerite visinu i težinu pre započinjanja terapije.
- Preporučuje se da pedijatrijski pacijenti završe sve imunizacije u skladu sa važećim preporukama pre započinjanja terapije lekom Estrela.
- Sprovedite praćenje prve doze pri uvođenju terapije usled rizika od bradiaritmije.
- Sprovedite kardiovaskularno praćenje.
- Naglasite roditeljima/starateljima pedijatrijskih pacijenata da lek Estrela ima imunosupresivno dejstvo.
- Naglasite važnost komplijanse pacijenta, naročito u pogledu prekida terapije i potrebe ponavljanja praćenja prve doze.

- Dajte uputstva za praćenje pojave epileptičnih napada.

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije za pacijenta koji je dostupan na internet stranici www.cinmed.me i slanjem:
 - poštom na adresu Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Odeljenje za farmakovigilancu, Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica, Crna Gora,
 - telefaksom na +382 (0) 20 310 280, ili
 - elektronskom poštom na adresu nezeljenadejstva@cinmed.me

putem IS zdravstvene zaštite

QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:



- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.cinmed.me

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Estrela, čiji su kontakt podaci navedeni niže u tekstu:

FARMONT M.P. d.o.o.
Kosić, Stari put bb, Danilovgrad
Tel: 020/663-075
e-mail: office@farmont.me