

Lista provjere

za zdravstvene radnike koji propisuju lijekove koji sadrže fingolimod

Ova lista provjere predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže fingolimod u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže fingolimod. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.cinmed.me).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Važne činjenice prilikom izbora bolesnika za liječenje fingolimodom

Fingolimod je primjeren za odrasle i pedijatrijske bolesnike (≥ 10 godina starosti) za liječenje visoko aktivne relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS).

Važne činjenice za početak liječenja

Fingolimod je kontraindiciran kod bolesnika sa srčanim bolestima. Nemojte započinjati liječenje lijekom fingolimod u bolesnika s kardiološkim stanjem ili onih koji uzimaju lijekove uz koje je fingolimod kontraindiciran.

Fingolimod uzrokuje prolazno sniženje srčane frekvencije i može uzrokovati odgode u atrioventrikularnom (AV) provođenju nakon početka liječenja. Sve bolesnike potrebno je pratiti najmanje 6 sati nakon početka liječenja.

Zahtjevi za praćenje

Bolesnike sa sljedećim stanjima treba razmotriti samo nakon analize omjera koristi i rizika i savjetovanja s kardiologom.

Sinoatrijski srčani blok, simptomatska bradikardija ili rekurentna sinkopa u anamnezi, značajno produljenje QT intervala ($QTc > 470$ msek [odrasle bolesnice], $QTc > 460$ msek [pedijatrijske bolesnice] ili > 450 msek [odrasli i pedijatrijski bolesnici muškog spola]), srčani zastoj u anamnezi, nekontrolirana hipertenzija ili teška apneja u snu u anamnezi.

- **Preporučuje se produljeno praćenje barem preko noći**
- **Posavjetujte se s kardiologom u vezi odgovarajućeg praćenja nakon prve doze**

Uzimanje beta-blokatora, blokatora kalcijevih kanala koji usporavaju frekvenciju srca (poput verapamila ili diltiazema), ili drugih lijekova za koje je poznato da usporavaju frekvenciju srca uključujući antiaritmike klase Ia i klase III, ivabradin, digoksin, inhibitore acetilkolinesteraze ili pilokarpin.

- **Posavjetujte se s kardiologom oko prijelaza na lijekove koji ne usporavaju frekvenciju srca**
- **Ako promjena lijeka nije moguća, produljite praćenje barem preko noći**
- **Osigurajte da bolesnici istodobno ne uzimaju antiaritmike klase Ia i klase III**

Ovaj je postupak potrebno slijediti i u pedijatrijskih bolesnika kada prijeđu s doze od 0,25 mg na 0,5 mg fingolimoda jedan put na dan.

Potrebno ga je slijediti i kod ponovnog započinjanja liječenja ako se fingolimod prekida na:

- **jedan dan ili dulje tijekom prva dva tjedna liječenjaviše od 7 dana tijekom 3. i 4. tjedna**
- **više od 2 tjedna nakon prvog mjeseca liječenja**

Pratite najmanje 6 sati

Nakon primjene prve doze i kod ponovnog započinjanja liječenja nakon prekida

- Učinite početni EKG i izmjerite krvni tlak
- Pratite bolesnika najmanje 6 sati kako biste uočili znakove i simptome bradikardije, uz mjerenje pulsa i krvnog tlaka svakih sat vremena. Ako je bolesnik simptomatičan, nastavite pratiti do poboljšanja stanja
 - Kroz cijelo 6-satno razdoblje praćenja preporučuje se kontinuirani (u stvarnom vremenu, 'real-time') EKG
- Obavite EKG nakon 6 sati

Algoritam za početak liječenja

- Je li bolesniku bila potrebna farmakološka intervencija u bilo kojem trenutku tijekom razdoblja praćenja?**
 - DA
Promatranje najmanje preko noći u medicinskoj ustanovi. Praćenje kao kod prve doze treba ponoviti nakon druge doze fingolimoda.
 - NE

- Je li se u bilo kojem trenutku praćenja pojavio AV blok trećeg stupnja?**
 - DA
Produljiti praćenje barem preko noći, dok se stanje ne poboljša.
 - NE

Je li na kraju razdoblja praćenja zadovoljen ijedan od sljedećih kriterija?

- Srčana frekvencija <45 otkucaja u minuti, <55 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 12 godina, ili <60 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do <12
- EKG pokazuje novonastali AV blok drugog ili višeg stupnja ili QTc interval ≥ 500 msec
 - DA
Produljiti praćenje barem preko noći, dok se stanje ne poboljša.
 - NE

Je li na kraju razdoblja praćenja srčana frekvencija najsporija otkako je primijenjena prva doza lijeka?

- DA
Produljiti praćenje za najmanje 2 sata i dok se srčana frekvencija ne poveća.
- NE

Praćenje prve doze je završeno.

Preporučene mjere vođenja bolesnika liječenih fingolimodom

Prikazane su ključne mjere i preporuke važne na početku, tijekom ili nakon prekida liječenja.

Prije početka liječenja

- Fingolimod je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Nemojte započinjati liječenje lijekom fingolimod u bolesnika s ovim stanjem.
- Napravite novi (ne stariji od 6 mjeseci) nalaz razine transaminaza i bilirubina.
- Fingolimod je kontraindiciran u bolesnika sa sindromom imunodeficiencije, povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike, ili teškim aktivnim ili aktivnim kroničnim infekcijama (npr. hepatitisom ili tuberkulozom). Nemojte započinjati liječenje lijekom fingolimod u bolesnika s bilo kojim od ovih stanja.
- Odgodite početak liječenja u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom do prestanka infekcije.
- Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su infekcije humanim papiloma virusom (HPV), uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om. Preporučuje se probir na rak (uključujući PAPA test) i cijepljenje protiv HPV-a, prema standardu medicinske skrbi.
- Nemojte liječiti lijekom fingolimod bolesnike sa suspektnom ili potvrđenom progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML).
- Provjerite status protutijela na varicella-zoster virus (VZ) u bolesnika koji nemaju potvrdu liječnika da su preboljeli vodene kozice ili nemaju dokumentirano da su cijepljeni protiv varicelle. Ako je status negativan, preporučuje se potpuni ciklus cijepljenja cjepivom protiv varicelle i odgoda započinjanja liječenja za mjesec dana kako bi se omogućio potpuni učinak cijepljenja.
- Napravite novu (ne stariju od 6 mjeseci ili nakon prekida prethodnog liječenja) kompletnu krvnu sliku.

- Obavijestite žene reproduktivne dobi (uključujući adolescentice i njihove roditelje/ skrbnike) da je fingolimod kontraindiciran u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju i o ozbiljnim rizicima fingolimoda za plod.
- Fingolimod je teratogen. Potvrdite negativan rezultat testa na trudnoću u žena reproduktivne dobi, (uključujući adolescentice) prije početka liječenja i ponovite u odgovarajućim intervalima tijekom liječenja.
- Savjetujte žene reproduktivne dobi (uključujući adolescentice i njihove roditelje/ skrbnike) da izbjegavaju trudnoću i koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te još 2 mjeseca nakon prekida liječenja. Savjetovanje treba olakšati Kartica za bolesnice s podsjetnikom o trudnoći.
- Dajte svim bolesnicama, roditeljima (ili pravnim zastupnicima) i skrbnicima Karticu za bolesnice s podsjetnikom o trudnoći.
- Napravite oftalmološki pregled u bolesnika s uveitisom ili šećernom bolešću u anamnezi.
- Obavite dermatološki pregled. Bolesnika je potrebno uputiti dermatologu u slučaju uočavanja sumnjivih lezija koje bi mogle ukazivati na karcinom bazalnih stanica ili druge kožne novotvorine (uključujući zloćudni melanom, karcinom pločastih stanica, Kaposijev sarkom i karcinom Merkelovih stanica).
- Izbjegavajte istodobnu primjenu s antineoplasticima i imunomodulacijskim ili imunosupresivnim terapijama zbog rizika od aditivnih učinaka na imunosni sustav. Iz istog razloga, odluku o primjeni produljene istodobne terapije kortikosteroidima treba donijeti tek nakon pažljivog razmatranja.
- Osigurajte da bolesnici imaju početnu snimku magnetskom rezonancijom (MR) obično unutar 3 mjeseca prije početka liječenja lijekom fingolimod.
- Dajte bolesnicima njihov Vodič za bolesnike/roditelje i skrbnike

Tijekom liječenja

- Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja jetre koji su zahtijevali transplantaciju jetre i slučajevi klinički značajnog oštećenja jetre
 - U odsutnosti kliničkih simptoma:
 - Provjerite serumске razine jetrenih transaminaza i bilirubina u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu liječenja te periodički nakon toga, do 2 mjeseca nakon prestanka primjene fingolimoda.
 - Ako su jetrene transaminaze više od 3, ali manje od 5 puta više od gornje granice normale (GGN) bez povećanja serumskog bilirubina, potrebno je uspostaviti češće praćenje i mjerenje serumskog bilirubina i alkalne fosfataze (ALP) kako bi se utvrdilo hoće li doći do daljnjih povećanja te je li prisutna neka druga etiologija disfunkcije jetre.
 - Ako su jetrene transaminaze najmanje 5 puta više od GGN ili najmanje 3 puta više od GGN uz bilo kakvo povećanje serumskog bilirubina, potrebno je prekinuti primjenu fingolimoda. Potrebno je nastaviti s nadzorom funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući otkrivanje nekog drugog uzroka poremećaja funkcije jetre), može se ponovno početi s primjenom fingolimoda na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.
- Za bolesnike s kliničkim simptomima poremećaja funkcije jetre, odmah procijenite i prekinite liječenje lijekom fingolimod ako se potvrdi značajno oštećenje funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući otkrivanje nekog drugog uzroka poremećaja funkcije jetre), možete ponovno započeti s primjenom lijeka fingolimod na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.
- Savjetujte bolesnicima da odmah prijave znakove i simptome infekcije liječniku propisivaču tijekom liječenja te do 2 mjeseca nakon liječenja.
 - Simptomi poput vrućice, simptoma sličnih gripi, glavobolje popraćene ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlo, mučnine, herpes zoster a i/ili konfuzije ili epileptičkih napadaja mogu biti simptomi meningitisa i/ili encefalitisa.
 - Odmah dijagnostički ocijenite bolesnike sa simptomima i znakovima koji ukazuju na encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis te, ako se dijagnosticira, započnite odgovarajuće liječenje.
- Uz liječenje fingolimodom zabilježeni su ozbiljni, po život opasni i ponekad smrtonosni slučajevi encefalitisa, meningitisa ili meningoencefalitisa koje su uzrokovali virusi herpes simplex (HSV) i varicella zoster (VZV).
- Zabilježeni su slučajevi kriptokoknog meningitisa (ponekad smrtonosnog) nakon približno 2-3 godine liječenja monoterapijom, iako je točna povezanost s trajanjem liječenja nepoznata.
 - Primjenu lijeka fingolimod treba prekinuti u bolesnika s herpes infekcijama središnjeg živčanog sustava (SZS-a). Lijek fingolimod je potrebno obustaviti u bolesnika s kriptokoknim meningitisom uz pažljivo razmatranje sa specijalistom prije ponovnog započinjanja.
 - Obavijestite bolesnike da tijekom liječenja lijekom fingolimod ne smiju primati živa atenuirana cjepiva te da druga cjepiva mogu biti manje učinkovita.
 - Budite svjesni da se PML pretežno pojavio nakon 2 ili više godina liječenja lijekom fingolimod.
 - Godišnji nalazi MR snimanja se mogu razmotriti posebno u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika općenito povezanim s PML-om.
 - Ako postoji sumnja na PML, odmah obavite dijagnostičko snimanje MR-om i obustavite liječenje lijekom fingolimod dok se PML ne isključi.
 - Ako se PML potvrdi, liječenje lijekom fingolimod se mora trajno prekinuti.

- Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (engl. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) prijavljen je u bolesnika liječenih modulatorima S1P receptora, uključujući fingolimod, koji su razvili PML te posljedično prekinuli liječenje. U bolesnika s PML-om, IRIS se uglavnom pojavljuje unutar nekoliko tjedana do mjeseci nakon prekida liječenja modulatorom S1P receptora. Potrebno je provoditi praćenje zbog mogućeg razvoja IRIS-a te prikladno liječenje povezane upale.
 - Za potencijalno ozbiljne infekcije, odmah procijenite bolesnika i razmotrite upućivanje specijalistu za infektivne bolesti. Razmotrite obustavu liječenja lijekom fingolimod i omjer koristi i rizika sljedećeg ponovnog započinjanja liječenja.
 - Simptomi poput vrućice, simptoma sličnih gripi, glavobolje popraćene ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlo, mučnine, herpes zostera i/ili konfuzije ili epileptičkih napadaja mogu biti simptomi meningitisa i/ili encefalitisa.
- Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja. Prekinite liječenje ako žena zatrudni. Fingolimod treba prestati uzimati 2 mjeseca prije planiranja trudnoće, a pritom je potrebno uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti nakon prekida liječenja. Potrebno je provesti ultrazvučni pregled i dati medicinski savjet u vezi s rizikom od štetnih učinaka fingolimoda na plod.
- Savjetujte žene reproduktivne dobi (uključujući adolescentice i njihove roditelje/skrbnike) da se mora koristiti učinkovita kontracepcija tijekom liječenja te najmanje 2 mjeseca nakon prekida liječenja. Testovi za trudnoću moraju se ponavljati u odgovarajućim intervalima.
- Žene reproduktivne dobi, uključujući adolescentice, njihove roditelje/zakonske zastupnike/skrbnike potrebno je redovito informirati o ozbiljnim rizicima fingolimoda za plod.
- Kako bi se utvrdili učinci izlaganja fingolimodu u trudnica s MS, liječnike se potiče da prijave trudnice koje su možda bile izložene fingolimodu u bilo kojem trenutku tijekom svoje trudnoće (od 8. tjedna prije zadnje menstruacije nadalje) nositelju odobrenja lijeka kako bi se omogućilo praćenje tih bolesnica te praćenja ishoda trudnoće.
- Provjerite kompletnu krvnu sliku periodički tijekom liječenja, nakon 3 mjeseca te barem svake godine nakon toga, te prekinite liječenje ako se potvrdi broj limfocita $<0,2 \times 10^9/L$ do oporavka.
- Razmotrite potpuni oftalmološki pregled:
- 3 do 4 mjeseca nakon početka liječenja radi ranog otkrivanja oštećenja vida zbog makularnog edema uzrokovanog lijekom.
 - Preporučuje se prekinuti liječenje lijekom fingolimod u bolesnika koji razvijaju makularni edem. Ponovno započnite liječenje lijekom fingolimod samo nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika.
- Preporučuje se oprez radi uočavanja mogućeg karcinoma bazalnih stanica i drugih kožnih novotvorina uz pregled kože svakih 6 do 12 mjeseci i upućivanje dermatologu u slučaju otkrivanja sumnjivih lezija
- Upozorite bolesnike da izbjegavaju izlaganje suncu bez zaštite.
 - Pobrinite se da bolesnici ne primaju istodobnu fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA fotokemoterapiju.
- Svake godine ponovo procijenite koristi liječenja fingolimodom u odnosu na rizik za svakog bolesnika.

Sažetak smjernica za pedijatrijske bolesnike

Sva upozorenja i mjere opreza i praćenje u odraslih također vrijede za pedijatrijske bolesnike. Dodatno:

Prije početka liječenja

- Provjerite cjelokupni raspored cijepljenja prije uvođenja lijeka.
- Procijenite tjelesni razvoj (stupanj razvoja po Tanneru) te izmjerite visinu i težinu u skladu sa standardnom skrbi.

Tijekom liječenja

- Pratite prvu dozu na početku liječenja zbog rizika od bradiaritmije.
- Ponovite praćenje prve doze u pedijatrijskih bolesnika kad se doza promijeni s 0,25 mg na 0,5 mg fingolimoda jedanput na dan.*
- Naglasite bolesnicima važnost pridržavanja terapije i pogrešnu primjenu lijeka, osobito kad je riječ o prekidu liječenja i potrebi za ponavljanjem praćenja prve doze.
- Pratite bolesnike zbog znakova i simptoma depresije i anksioznosti.

*Za pedijatrijske bolesnike (≥10 godina starosti), odobrena doza fingolimoda je 0,25 mg jedanput na dan za bolesnike tjelesne težine od ≤40 kg te 0,5 mg jedanput na dan za bolesnike težine od >40 kg

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za lijekove i medicinska sredstva (CInMED):

Institut za lijekove i medicinska sredstva
Odjeljenje za farmakovigilancu
Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

www.cinmed.me

nezeljenadejstva@cinmed.me

putem IS zdravstvene zaštite

QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:

