

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

pro léčivé přípravky obsahující fingolimod

Souhrn doporučení pro předepisující lékaře týkající se následujících rizik souvisejících s léčbou:

- Bradyarytmie (včetně poruch vedení a bradykardie s komplikací hypotenze) vyskytující se po první dávce
- Zvýšení jaterních aminotransferáz
- Makulární edém
- Oportunní infekce včetně viru varicella zoster (VZV), herpetické virové infekce jiné než VZV, plísňové infekce
- Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)
- Reprodukční toxicita
- Rakovina kůže (bazaliom, Kaposiho sarkom, maligní melanom, karcinom z Merkelových buněk, spinocelulární karcinom)
- Použití u pediatrické populace, včetně vlivu na růst a vývoj

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: sukl.gov.cz/nezadouciucinky.

Adresa pro zasílání je
Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance,
Šrobárova 49/48, Praha 10, 100 00,
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti, jejíž léčivý přípravek obsahující fingolimod byl užíván. Kontaktní údaje lze nalézt na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na https://prehledy.sukl.cz/prehled_liciv.html#/ v sekci části [Kontakty](#), která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

Tento kontakt také můžete použít pro bezplatné objednání dalších edukačních materiálů pro pacienty nebo lékaře.

Dříve než přípravek obsahující fingolimod předepíšete, přečtěte si pečlivě souhrn údajů o přípravku (SmPC).

KONTRAINDIKACE PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY DLE JEDNOTLIVÝCH RIZIK

Bradyarytmie:

Během předchozích 6 měsíců: Infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, cévní mozková příhoda/transzitorní ischemická ataka (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci), srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association (NYHA).

V současnosti: závažná srdeční arytmie vyžadující léčbu antiarytmiky třídy Ia nebo III, AV blok druhého stupně typu Mobitz II nebo AV blok třetího stupně, sick-sinus syndrom, pokud není zavedený kardiostimulátor, výchozí hodnota QTc intervalu ≥ 500 ms.

Zvýšení jaterních aminotransferáz: těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C).

Oportunní infekce: syndrom imunodeficiency, závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida,

tuberkulóza). Podezření nebo potvrzení progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), zvýšené riziko oportunních infekcí včetně imunokompromitovaných pacientů (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi). Léčba může být zahájena u pacientů, kteří prodělali závažnou aktivní infekci a zotavili se.

Podezření nebo potvrzená progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Těhotenství a u žen, které by mohly otěhotnět, a které nepoužívají účinnou antikoncepci.

Aktivní maligní onemocnění.

KONTROLA PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY DLE JEDNOTLIVÝCH RIZIK

Bradyarytmie: konzultace kardiologa u pacientů s chronickým onemocněním nebo u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky se zvýšeným rizikem závažných poruch rytmu nebo bradykardie. Požádejte o konzultaci kardiologa ohledně vhodného sledování (přínejmenším prodloužené sledování přes noc při zahájení léčby) a/ nebo úpravu současně podávaného léčivého přípravku.

Zvýšení jaterních aminotransferáz: stanovení hladiny aminotransferáz a bilirubinu.

Makulární edém: oční vyšetření u pacientů s diabetem nebo uveitidou v anamnéze.

Oportunní infekce: Vyhněte se současnému podávání antineoplastické, imunomodulační nebo imunosupresivní léčby včetně kortikosteroidů kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém. Pečlivě zvažte jakékoli rozhodnutí týkající se dlouhodobého současného užívání kortikosteroidů. Před zahájením léčby sledujte počet lymfocytů v periferní krvi. Zkontrolujte hladinu protilátek proti viru varicella zoster (VZV) u pacientů s nejistou

anamnézou planých neštovic. Doporučte kompletní očkování proti VZV s odložením zahájení léčby o 1 měsíc, aby se dosáhlo plného účinku očkování. Doporučte očkování proti lidskému papilomaviru HPV. Zkontrolujte krevní obraz.

PML: Berte na vědomí, že PML byla pozorována převážně po 2 nebo více letech léčby fingolimodem. Zajistěte, aby pacienti měli základní vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) obvykle ne starší 3 měsíců před zahájením léčby přípravkem obsahujícím fingolimod.

Reprodukční toxicita: Přípravek obsahující fingolimod je teratogenní.

U žen, které by mohly otěhotnět, včetně dospívajících dívek, je třeba vyloučit těhotenství provedením těhotenského testu, před zahájením léčby a opakovaně ve vhodných intervalech během léčby. Před zahájením léčby potvrďte negativní výsledek těhotenského testu.

Ženy, které by mohly otěhotnět musí během léčby a dva měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Před zahájením léčby a pravidelně poté informujte tyto ženy a dívky a jejich rodiče nebo zákonné zástupce o rizicích pro plod a o nutnosti používání účinné antikoncepce během léčby a dva měsíce po jejím ukončení.

Předejte těhotenskou kartu pacientce nebo zákonnému zástupci.

Rakovina kůže (bazaliom, Kaposiho sarkom, maligní melanom, karcinom z Merkelových buněk, spinocelulární karcinom): Před zahájením léčby proveďte dermatologické vyšetření. Pacient by měl být referován dermatologovi v případě nálezu ložiska, které je suspektní pro bazocelulární karcinom nebo jiné kožní neoplazie. Upozorníte pacienty, aby se nevystavovali slunečnímu záření bez ochrany. Zajistěte, aby pacienti nedostávali současně fototerapii UV-B-radiací nebo PUVA-fotochemoterapii.

Použití u pediatrické populace, včetně vlivu na růst a vývoj:

Všechna varování, opatření a sledování u dospělých platí také pro pediatrické pacienty. Posudte stadium tělesného vývoje dle Tannerovy stupnice, výšku a hmotnost v souladu se standardní péčí. Před zahájením léčby se ujistěte, že je stav očkování aktuální. Monitorujte známky a příznaky deprese a úzkosti.

Poskytněte pacientům, rodičům a pečovatelům Příručku pro pacienty, rodiče a pečovatele.

Doporučené sledování při zahájení léčby, znovu zahájení léčby po jejím přerušení, při zvýšení dávky z 0,25 mg na dávku 0,5 mg (dávka 0,25 mg je určena pro dětské pacienty s tělesnou hmotností ≤ 40 kg).

- Všichni pacienti po dobu minimálně 6 hodin.
- Seznamte se s kritérii (tj. potřeba farmakologické intervence, věkově specifické limity srdeční frekvence, nové nálezy na EKG), která by vyžadovala monitorování přes noc.

Sledování po dobu nejméně 6 hodin

- » Proveďte vstupní EKG a změřte krevní tlak.
- » Sledujte nejméně 6 hodin, zda se neobjeví známky a symptomy bradykardie, každou hodinu kontrolujte puls a TK. Je-li pacient symptomatický, pokračujte ve sledování až do odeznění problému.
 - Po celou šestihodinovou periodu se doporučuje provádět monitoring EKG (v reálném čase).
- » Po 6 hodinách proveďte EKG.

Potřeboval pacient farmakologickou intervenci kdykoli během monitoringu?

ANO

Prodlužte sledování nejméně přes noc (dokud se nález neupraví). Zopakujte 6hodinové sledování rovněž po podání druhé dávky přípravku obsahujícího fingolimod.

NE

Objevila se kdykoli během monitoringu AV blokáda III. stupně?

ANO

Prodlužte sledování nejméně přes noc, dokud se nález neupraví.

NE

Bylo na konci monitoringu splněno kterékoli z následujících kritérií?

ANO

- » SF < 45 pulzů/min., < 55 pulzů/min. u dětských pacientů ≥ 12 let věku, nebo < 60 pulzů/min. u dětských pacientů ve věku od 10 do 12 let.
- » EKG vykazuje nový výskyt AV blokády II. nebo vyššího stupně nebo QTc interval ≥ 500 ms.

NE

Na konci monitoringu: Srdeční frekvence je nejnižší od podání první dávky?

ANO

Prodlužte sledování min. o 2 hodiny, dokud se srdeční frekvence nezvýší.

NE

Sledování po podání první dávky je dokončeno.

ANO

Výše uvedený monitoring jako po podání první dávky by měl následovat po opětovném zahájení léčby, byla-li léčba přerušena:

- » na 1 den nebo více během prvních dvou týdnů léčby,
- » na více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby,
- » na více než 2 týdny po uplynutí prvního měsíce léčby.

TK = krevní tlak; EKG = elektrokardiogram; SF = srdeční frekvence; QTc = QT interval korigovaný k srdeční frekvenci.

DOPORUČENÝ POSTUP KONTROLY BĚHEM LÉČBY

Bradyarytmie:

Po přerušení léčby nebo zvýšení denní dávky dodržujte doporučení pro sledování po první dávce.

Zvýšení jaterních aminotransferáz:

- Kontroly hladin jaterních aminotransferáz a bilirubinu každé 3 měsíce během prvního roku léčby a poté pravidelně až do uplynutí 2 měsíců po ukončení léčby.
- Častější kontroly včetně alkalické fosfatázy (ALP) u asymptomatického zvýšení hladin aminotransferáz, pokud je vyšší než 3násobek, ale nižší než 5násobek horní hranice normálu (ULN), bez zvýšeného sérového bilirubinu.
- Přerušete léčbu při
 - asymptomatickým zvýšení hladin aminotransferáz nejméně na 5násobek horní hranice ULN s bilirubinem v normě, nebo při hladinách aminotransferáz nejméně na 3násobek horní hranice ULN společně se zvýšením bilirubinu.
 - klinických příznacích jaterní dysfunkce, pokud se potvrdí významné poškození jater.
- Léčbu znovu zahajte pouze po pečlivém posouzení poměru přínosu a rizika, při splnění následujících kritérií
 - návratu hladin k normálu
 - nepotvrdí se významné poškození jater
 - je zjištěna jiná etiologie jaterního poškození
 - bylo provedeno opětovné zhodnocení přínosů a rizik léčby pro pacienta

Makulární edém:

Zajistěte oční vyšetření u všech pacientů po 3–4 měsících.

U pacientů, u kterých se rozvine makulární edém, se doporučuje přerušit léčbu.

Znovu zahajte léčbu pouze po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Oportunní infekce:

Sledujte počet lymfocytů v periferní krvi. Přerušete léčbu, pokud je počet lymfocytů $< 0,2 \times 10^9 / l$ až do zotavení.

Poučte pacienty, aby během léčby a ještě dva měsíce po ukončení léčby hlásili známky a příznaky infekcí.

U potenciálně závažných infekcí okamžitě vyhodnoťte stav pacienta a zvažte odeslání na infekční oddělení. Zvažte přerušení léčby a poměr přínosů a rizik před případným opětovným zahájením léčby.

Berte na vědomí, že při léčbě se vyskytly závažné, život ohrožující a někdy fatální případy oportunních infekcí centrálního nervového systému (CNS), včetně herpetické virové infekce (encefalitida, meningitida a meningoencefalitida; pozorované kdykoli) a kryptokokové meningitidy (pozorována přibližně po 2–3 letech).

U pacientů s herpetickou infekcí CNS má být léčba ukončena. U pacientů s kryptokokovou meningitidou má být léčba přerušena a pečlivě zvážena specialistou před znovuzahájením léčby.

Informujte pacienty, že během léčby nemají dostávat živé oslabené vakcíny a že ostatní vakcíny mohou být méně účinné.

Doporučuje se pravidelný screening infekce humánním papilomavirem (včetně PAP testu).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML):

Každoroční MRI má být vzato v úvahu zejména u pacientů s více rizikovými faktory obecně spojenými s PML. Pokud existuje podezření na PML, proveďte okamžitě diagnostickou MRI a přerušete léčbu, dokud nebude PML vyloučena. Pokud se PML potvrdí, léčba musí být trvale ukončena.

U pacientů léčených modulatorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P), včetně fingolimodu, u nichž se vyvinula PML a kteří následně léčbu ukončili, byl hlášen imunorekonstituční zánětlivý syndrom (IRIS). Doba do nástupu IRIS u pacientů s PML byla obvykle týdny až měsíce po vysazení modulatoru receptoru S1P. Musí být provedeno monitorování rozvoje IRIS a vhodná léčba souvisejícího zánětu.

Reprodukční toxicita:

Pravidelně informujte ženy ve fertilním věku, včetně dospívajících dívek, jejich rodiče nebo zákonné zástupce o rizicích pro plod a o používání účinné antikoncepce během léčby a dva měsíce po jejím ukončení.

Pravidelně opakujte těhotenský test ve vhodných intervalech.

Pokud žena otěhotní, ukončete léčbu a zvažte možnost návratu aktivity onemocnění.

Informujte pacientku, aby přestala užívat přípravek obsahující fingolimod dva měsíce před plánovaným těhotenstvím.

Rakovina kůže (bazaliom, Kaposiho sarkom, maligní melanom, karcinom z Merkelových buněk, spinocelulární karcinom):

Každých 6–12 měsíců provádějte dermatologické vyšetření. Pacient by měl být referován dermatologovi v případě nálezu ložiska, které je suspekt pro bazocelulární karcinom nebo jiné kožní neoplazie.

Upozorněte pacienty, aby se nevystavovali slunečnímu záření bez ochrany. Zajistěte, aby pacienti nepodstupovali současně fototerapii UV-B-radiací nebo PUVA-fotochemoterapii.

Použití u pediatrické populace:

Monitorujte známky a příznaky deprese a úzkosti.

