



# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

## pro léčivé přípravky obsahující fingolimod

### Souhrn doporučení pro předepisující lékaře

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz)

Tato informace může být také hlášena společnosti, jejíž léčivý přípravek obsahující fingolimod byl užíván.

Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících fingolimod lze nalézt na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, a to v části Kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

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

### KRITÉRIA VÝBĚRU PACIENTŮ PRO LÉČBU PŘÍPRAVKEM OBSAHUJÍCÍM FINGOLIMOD

Přípravek obsahující fingolimod je vhodný pro dospělé a dětské pacienty ( $\geq 10$  let věku) k léčbě vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy. Přestože léčba přípravkem může být vhodná pro mnoho pacientů, následující oddíl upozorňuje na pacienty, u kterých je přípravek obsahující fingolimod kontraindikován nebo se nedoporučuje.

#### **Kritéria pro zahájení léčby**

Zahájení léčby přípravkem obsahujícím fingolimod vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního převodu. Všichni pacienti musí být při zahájení léčby nejméně 6 hodin sledováni. Níže je uveden stručný přehled požadavků na sledování. Další informace naleznete na straně 3.

#### **Vhodní pacienti**

Dospělí a dětské pacienti ( $\geq 10$  let věku) s vysoce aktivní relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy, kteří nereagovali na léčbu nejméně jedním chorobu modifikujícím lékem nebo pacienti s rychle se rozvíjející závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy.





## KONTRAINDIKACE

### U následujících stavů je podávání přípravku obsahujícího fingolimod kontraindikováno

- Známý syndrom imunodeficiency,
- Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí (včetně pacientů se sníženou imunitou),
- Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza),
- Známé aktivní malignity,
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C),
- Pacienti, kteří měli během předchozích 6 měsíců infarkt myokardu (IM), pacienti s nestabilní anginou pectoris, cévní mozkovou příhodou / tranzitorní ischemickou atakou nebo New York Heart Association (NYHA) srdečním selháním třídy III/IV,
- Pacienti se závažnou srdeční arytmií vyžadující léčbu antiarytmiky třídy Ia nebo III,
- Pacienti s atrioventrikulárním (AV) blokem druhého stupně typu Mobitz II nebo AV blokem třetího stupně, sick-sinus syndromem, pokud nemají zavedený kardiostimulátor,
- Pacienti s výchozí hodnotou QTc intervalu  $\geq 500$  ms,
- Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci,
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

### Následující pacienti by neměli být léčeni přípravkem obsahujícím fingolimod

- Kojící ženy.

### **Nedoporučuje se:**

Zvažujte pouze po zhodnocení rizika/přínosu a konzultaci kardiologa.

Sino-atriální srdeční blok, symptomatická bradykardie nebo rekurentní synkopa, významné prodloužení QT intervalu (dospělé ženy: QTc >470 ms, ženy-dětská populace: QTc >460 ms, muži - dospělá i dětská populace: QTc >450 ms), srdeční zástava, nekontrolovaná hypertenze, závažná neléčená spánková apnoe.

– Doporučuje se prodloužené sledování alespoň přes noc.

– Konzultujte s kardiologem správné sledování při podání první dávky.

Užívání betablokátorů, blokátorů vápníkových kanálů zpomalujících srdeční frekvenci (včetně verapamilu a diltiazemu) či jiných látek, o kterých je známo, že zpomalují srdeční frekvenci (včetně antiarytmik třídy Ia a III, ivabradinu, digoxinu, inhibitorů cholinesterázy nebo pilokarpinu),

– Konzultujte s kardiologem možnost převedení na léky, které nezpomalují srdeční frekvenci.

– Pokud medikaci nelze změnit, domluvte s kardiologem vhodný způsob sledování pacienta a prodlužte sledování alespoň přes noc.





## SOUHRN DOPORUČENÍ PRO PŘEDEPISUJÍCÍHO LÉKAŘE

### DOPORUČENÝ POSTUP PŘI LÉČBĚ PACIENTŮ PŘÍPRAVKEM OBSAHUJÍCÍM FINGOLIMOD

Následující kontrolní seznam a schéma jsou určeny na pomoc při léčbě pacientů užívajících přípravek obsahující fingolimod. Jsou zde uvedeny klíčové kroky a kritéria při zahájení, pokračování nebo přerušování léčby.

#### **Před zahájením léčby**

- Nepoužívejte přípravek u následujících pacientů, u nichž se přípravek obsahující fingolimod nedoporučuje, pokud předpokládané přínosy nevyváží možná rizika:
  - Pacienti se sino-atriální srdeční blokádou, se symptomatickou bradykardií nebo rekurentní synkopou v minulosti, významným prodloužením QT intervalu (dospělé ženy: QTc >470 ms, ženy – dětská populace: QTc >460 ms, muži - dospělá i dětská populace: QTc >450 ms), pacienti se srdeční zástavou v minulosti, nekontrolovanou hypertenzí, cerebrovaskulárním onemocněním, závažnou neléčenou spánkovou apnoe.
    - » Konzultujte s kardiologem nejvhodnější způsob sledování pacienta při zahájení léčby.
  - Pacienti léčení současně betablokatory, blokatory vápníkových kanálů zpomalujícími srdeční frekvenci (např. verapamil, diltiazem) či jinými látkami, které mohou zpomalovat srdeční frekvenci (např. ivabradin, digoxin, inhibitory cholinesterázy, pilokarpin).
    - » Před zahájením léčby konzultujte s kardiologem převedení na léky, které nezpomalují srdeční frekvenci.
    - » Pokud medikace zpomalující srdeční frekvenci nelze vysadit, konzultujte s kardiologem nejvhodnější způsob sledování pacienta při zahájení léčby; doporučuje se prodloužené sledování alespoň přes noc.
- U dětských pacientů proveďte hodnocení tělesného vývoje dle Tannerovy stupnice, změřte váhu a výšku a zvažte dokončení kompletní imunizace v souladu s platnými imunizačními doporučeními.
- Nepodávejte přípravek obsahující fingolimod pacientům, kteří současně užívají antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, disopyramid) nebo III (např. amiodaron, sotalol).
- Proveďte základní EKG vyšetření a měření krevního tlaku.
- Vyhněte se současnému podávání antineoplastických, imunosupresivních a imunomodulačních léků vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Ze stejného důvodu by mělo být zváženo dlouhodobé podávání kortikosteroidů.
- Zkontrolujte nedávný (do 6 měsíců nebo před znovuzahájením léčby po jejím přerušování) kompletní krevní obraz.
- Zkontrolujte nedávné (do 6 měsíců) hladiny transamináz a bilirubinu.
- Informujte ženy ve fertilním věku, včetně dospívajících dívek, jejich rodičů či osob, které o ně pečují, o tom, že přípravek obsahující fingolimod je kontraindikován u těhotných žen a žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
- Přípravek obsahující fingolimod je teratogenní. Je třeba vyloučit těhotenství provedením těhotenského testu, včetně dospívajících dívek, před zahájením léčby a opakovaně ve vhodných intervalech během léčby.
- Informujte ženy ve fertilním věku (včetně dospívajících dívek a jejich rodičů, či osob, které o ně pečují) o vážných rizicích přípravku obsahujícího fingolimod pro plod.
- Poskytněte všem pacientkám, rodičům, či pečujícím osobám Těhotenskou patientskou kartou.
- Poučte ženy ve fertilním věku (včetně dospívajících dívek a jejich rodičů, či osob, které o ně pečují), že se musí vyvarovat těhotenství a používat účinnou antikoncepci během léčby a 2 měsíce po jejím skončení. Doporučení je třeba podpořit Těhotenskou patientskou kartou.
- Odložte zahájení léčby u pacientů se závažnou aktivní infekcí až do jejího odeznění.
- Po uvedení na trh byly hlášeny infekce humánním papilomavirem (HPV), včetně papilomu, dysplazie, tvorby bradavic a karcinomu souvisejícího s HPV. Doporučuje se pravidelný screening (včetně PAP testu) a vakcinace proti HPV souvisejícímu s karcinomem jako standardní součást péče.

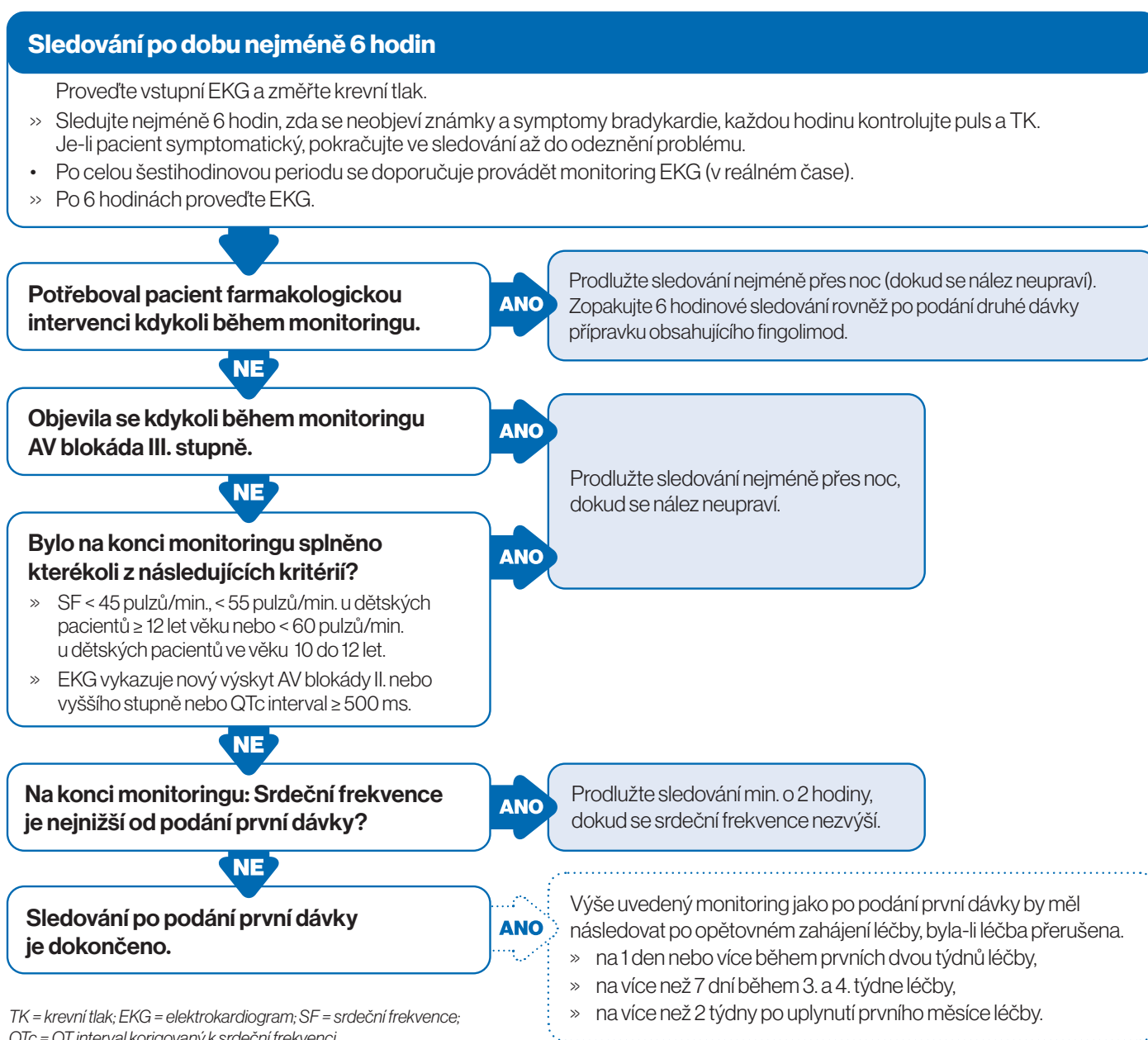


- Zkontrolujte hladiny protilátek proti viru varicella zoster (VZV) u pacientů bez lékařem potvrzené anamnézy planých neštovic nebo zdokumentované předchozí vakcinace. Pokud jsou negativní, je doporučena vakcinace a pokud očkujete, odložte zahájení léčby o měsíc, než se plně projeví efekt vakcinace.
- Zajistěte provedení oftalmologického vyšetření u pacientů s anamnézou uveitidy nebo diabetes mellitus.
- Proveďte dermatologické vyšetření. Pacient by měl být referován dermatologovi v případě nálezu ložiska, které je suspektní pro bazocelulární karcinom nebo jiné kožní neoplázie (zahrnující maligní melanom, skvamózní buněčný karcinom nebo karcinom Merkelových buněk).
- Předějte pacientovi, rodičům či osobám pečujícím o pacienty Patientskou/rodičovskou/opatrovnickou příručku.

## Doporučené sledování při zahájení léčby přípravkem obsahujícím fingolimod

Při zahájení léčby musí být všichni pacienti, včetně dětských, sledování nejméně 6 hodin, jak je popsáno v algoritmu níže. U pacientů, u kterých je nezbytné konzultovat vhodný způsob sledování s kardiologem (viz strana 3), je doporučeno sledování alespoň přes noc.

Stejné preventivní opatření jako po podání první dávky je doporučeno, pokud se pacient převádí z denní dávky 0,25 mg na dávku 0,5 mg (dávka 0,25 mg je určena pro dětské pacienty s tělesnou hmotností  $\leq 40$  kg).





## Během léčby

- Zajistěte provedení kompletního oftalmologického vyšetření:
  - Po 3 až 4 měsících po zahájení léčby pro včasnou detekci poruch vidění v důsledku makulárního edému souvisejícího s léčbou.
  - Během léčby u pacientů s anamnézou uveitidy nebo diabetes mellitus.
- Poučte pacienty, aby ihned hlásili známky a příznaky infekce svému předepisujícímu lékaři v průběhu léčby a až 2 měsíce po ukončení léčby.
  - Proveďte rychlou diagnostiku u pacientů s příznaky či symptomy souvisejícími s encefalitidou, meningitidou či meningoencefalitidou a zahajte odpovídající léčbu při potvrzení diagnózy.
  - Vážné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy, meningitidy či meningoencefalitidy způsobené herpes simplex virem (HSV) a VZV byly hlášeny při léčbě přípravkem obsahujícím fingolimod.
  - V indikovaných případech by měla být zahájena neodkladná antimikrobiální léčba.
  - U pacientů se známkami a příznaky shodnými s kryptokokovou meningitidou okamžitě proveďte diagnostické vyšetření a zahajte vhodnou léčbu, pokud se diagnostikuje.
  - Buďte ostražití, pokud se objeví klinické známky nebo nálezy MRI připomínající PML. Pokud máte podezření na PML, léčba přípravkem obsahujícím fingolimod musí být přerušena, dokud nebude PML vyloučena.
  - Během závažných infekcí léčbu přerušte.
- Pravidelně kontrolujte kompletní krevní obraz během léčby, ve 3. měsíci a dále nejméně 1 x ročně a přerušte léčbu, pokud potvrzený počet lymfocytů je  $< 0.2 \times 10^9/l$ .
- Byly hlášeny některé případy signifikantního poškození jater či akutního jaterního selhání vyžadující transplantaci jater.
  - Pokud nejsou přítomny klinické symptomy:
    - Kontrolujte jaterní transaminázy v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci a poté pravidelně nebo při jakýchkoliv příznacích nebo známkách jaterní dysfunkce a 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem obsahujícím fingolimod.
    - Pokud jsou jaterní transaminázy vyšší než 3násobek, ale nižší než 5násobek horního limitu normy, bez zvýšeného sérového bilirubinu, je doporučeno častější monitorování jaterních transamináz společně se sérovým bilirubinem a alkalickou fosfatázou (ALP), aby se zjistilo případné další zvyšování těchto hladin a také k odhalení možné jiné etiologie jaterního postižení.
    - Pokud jsou jaterní transaminázy minimálně na 5násobku horního limitu normy, nebo na 3násobku horního limitu normy společně se zvýšením sérového bilirubinu, je nutné přerušit léčbu přípravkem obsahujícím fingolimod. Monitorace jaterních funkcí by měla pokračovat. Pokud se sérové hladiny navrátí k normě (včetně případů alternativní etiologie jaterního poškození), léčba přípravkem obsahujícím fingolimod může být obnovena na základě pečlivého zvážení benefitů oproti rizikům pro pacienta.
  - Sledujte častěji, pokud jaterní transaminázy vzrostou nad pětínásobek horní hranice normálu (ULN). Pokud jaterní transaminázy zůstanou nad touto hladinou, přerušte léčbu, dokud se hodnoty neupraví.
- Během léčby a ještě dva měsíce po jejím vysazení:
  - Může být vakcinace méně účinná,
  - Mohou živé oslabené vakcíny představovat riziko infekce a neměly by být používány.
- Během léčby nesmí ženy otěhotnět. Pokud žena otěhotní, přerušte léčbu. Pacientka má být poučena o negativních dopadech pro plod spojených s léčbou a mají být provedena ultrazvuková vyšetření.
- Léčba přípravkem obsahujícím fingolimod má být přerušena 2 měsíce před plánováním těhotenství a má být zváženo možný návrat aktivity onemocnění. Poučte ženy ve fertilním věku, včetně dospívajících dívek, jejich rodičů či osob, které o ně pečují, o nutnosti účinné antikoncepce z důvodu vážných rizik fingolimodu pro plod.
- Účinná antikoncepce musí být užívána během léčby a nejméně 2 měsíce po jejím přerušení. Opakujte v přiměřených intervalech těhotenské testy.





- Měl/a byste zaregistrovat těhotné pacientky do registru těhotných žen vystavených fingolimodu, případně pacientky na registraci do registru odkázat, je-li toto sledování dohodnuto s příslušnými národními orgány. Cílem tohoto registru je sledovat účinky expozice přípravku obsahujícímu fingolimod u těhotných žen s RS. Zaregistrovány by měly být případy těhotenství pacientek, které mohly být vystaveny přípravku obsahujícímu fingolimod kdykoli během těhotenství (2 měsíce před otěhotněním do porodu).
- Doporučuje se věnovat pozornost kožním lézím podezřelým z rozvoje bazocelulárního karcinomu a jiným kožním neopláziím. Vyhodnocení stavu pokožky pacienta každých 6-12 měsíců. Pokud se objeví podezřelá kožní léze, je nutné pacienta odeslat na kontrolu k dermatologovi.
  - Upozorněte pacienty na riziko vystavení se slunečnímu záření bez účinné ochrany.
  - Zajistěte, aby pacienti nedostávali současně fototerapii UV-B-radiací nebo PUVA-fotochemoterapii.
- Fingolimod má imunosupresivní účinek a může zvyšovat riziko rozvoje lymfomů (včetně mycosis fungoides) a jiných malignit, zejména kůže, závažných oportunních infekcí. Pozorně monitorujte pacienty během léčby, zejména ty se souběžným onemocněním nebo známými rizikovými faktory, jako je předchozí imunosupresivní terapie, a při podezření na rizika přerušete léčbu.
- Byly hlášeny případy křečí, včetně status epilepticus. Je doporučeno věnovat pozornost výskytu křečí, zejména u pacientů s přidruženými onemocněními nebo osobní či rodinnou anamnézou epilepsie.
- Sledujte dětské pacienty z hlediska výskytu symptomů deprese a úzkosti.
- Proved'te přehodnocení přínosu a rizik léčby fingolimodem na roční bázi u každého pacienta, zejména pak u dětských pacientů.

## Po přerušení léčby

- Při opětovném zahajování léčby by pacienti měli projít stejným postupem sledování jako při první dávce, pokud dojde k přerušení léčby:
  - 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.
- Poučte pacienty, aby ihned hlásili známky a příznaky infekce svému předepisujícímu lékaři, a to během léčby a ještě 2 měsíce po jejím vysazení.
- Poučte pacienty, aby byli pozorní k příznakům encefalidity, meningitidy nebo meningoencefalitidy a PML.
- Poučte pacientky, včetně dospívajících dívek a jejich rodičů či osoby o ně pečující, o nutnosti používání efektivní antikoncepce ještě po dobu dvou měsíců po vysazení léčby z důvodu vážných rizik pro plod.
- Doporučuje se věnovat pozornost možnosti těžké exacerbace onemocnění po přerušení léčby.
- V případě závažné exacerbace má být zahájena vhodná léčba.

## Shrnutí doporučení specificky pro dětské pacienty

- Zvažte dokončení kompletní imunizace v souladu s platnými imunizačními doporučeními.
- Poučte pacienty a jejich rodiče/osoby o ně pečující ohledně imunosupresivního účinku fingolimodu.
- Zhodnoťte tělesný vývoj (dle Tannerovy stupnice) a změřte výšku a váhu dle standardu péče.
- Zajistěte kardiovaskulární sledování.
- Proved'te sledování po podání první dávky při zahájení léčby z důvodu rizika bradykardie.
- Zopakujte u dětských pacientů sledování po podání první dávky nebo pokud se pacient převádí z denní dávky 0,25 mg na dávku 0,5 mg (dávka 0,25 mg je určena pro dětské pacienty s tělesnou hmotností ≤ 40 kg).





- Zdůrazněte význam compliance pacienta, zejména v souvislosti s přerušением léčby a potřebou zopakování sledování jako po podání první dávky.
- Monitorujte pacienta pro příznaky a symptomy deprese nebo úzkosti.
- Poskytněte doporučení pro sledování výskytu křečí.
- Poskytněte specifické doporučení ohledně těhotenství včetně Těhotenské patientské karty dospívajícím dívkám a jejich rodičům či osobám o ně pečujícím.



