



Lista provjere

za zdravstvene radnike koji propisuju lijek Gilenya (fingolimod)▼

Ova lista provjere predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Gilenya 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 lijeka Gilenya. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Važne informacije koje je potrebno zapamtiti

Liječenje lijekom Gilenya povezano je s rizikom od **ozbiljne bradikardije, teratogenosti, infekcija, hepatotoksičnosti, dermatoloških i oftalmoloških nuspojava.**

Kako bi minimalizirali rizike za bolesnike, potrebno je pridržavati se preporuka o testiranju/praćenju pacijenata prije, tijekom i nakon završetka liječenja.

Prije propisivanja lijeka pažljivo proučite pripada li Vaš pacijent u rizičnu grupu za razvoj navedenih nuspojava te učinite sve predviđene testove uključujući elektrokardiogram (EKG) i mjerenje krvnog tlaka, test na trudnoću, analizu kompletne krvne slike te dermatološki i oftalmološki pregled.

Svakom bolesniku ili skrbniku (ukoliko se radi o pedijatrijskom bolesniku) dajte Karticu za bolesnika.

Na samom početku liječenja i u slučaju prekida liječenja, EKG i krvni tlak svih bolesnika bit će potrebno pratiti najmanje 6 sati, u skladu s opisom u algoritmu u nastavku.

Primjena fingolimoda je kontraindicirana u slučaju trudnoće. Potvrdite negativan rezultat testa na trudnoću i savjetujte bolesnice reproduktivne dobi, uključujući adolescentice o potrebi djelotvorne kontracepcije zbog teratogenog rizika za plod. Prekinite liječenje ako bolesnica ostane trudna.

Odgodite početak liječenja u bolesnika s s teškom aktivnom infekcijom do prestanka infekcije.

Savjetujte bolesnike da odmah prijave znakove i simptome infekcije liječniku koji je propisao lijek.

Provjerite kompletnu krvnu sliku tijekom liječenja, nakon 3 mjeseca i najmanje jednom godišnje nakon toga, te prekinite liječenje ako je broj limfocita $<0,2 \times 10^9/L$.

Provjerite jetrene transaminaze u 1., 3., 6., 9., i 12. mjesecu liječenja te periodički nakon toga, ili u bilo kojem trenutku ako se pojave znakovi ili simptomi jetrene disfunkcije.

Učinite potpuni oftalmološki pregled 3 do 4 mjeseca nakon početka liječenja, a zatim periodički ponavljajte oftalmološke preglede.

Savjetujte bolesnike da liječniku koji je propisao lijek odmah prijave znakove i simptome infekcije i do 2 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Savjetujte bolesnike da je djelotvorna metoda kontrole začeca potrebna najmanje 2 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Preporučuje se oprez zbog mogućnosti teškog pogoršanja bolesti nakon prekida liječenja.

Za pedijatrijske bolesnike prije primjene lijeka procijenite tjelesni razvoj (stupanj razvoja po Tanneru) te izmjerite visinu i težinu u skladu sa standardnim liječenjem.

Važne činjenice prilikom izbora bolesnika za liječenje lijekom Gilenya® (fingolimod)

Fingolimod je primjeren za odrasle i pedijatrijske bolesnike (≥ 10 godina starosti) za liječenje visoko aktivnog oblika visoko aktivne relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS). Iako je velik broj bolesnika za koje bi liječenje moglo biti primjereno, u nastavku su izdvojene one skupine bolesnika za koje je fingolimod kontraindiciran ili za koje nije preporučeno.

Važne činjenice za početak liječenja

Fingolimod uzrokuje prolazno sniženje srčane frekvencije i može uzrokovati odgode u AV provođenju nakon početka liječenja. Sve bolesnike potrebno je pratiti najmanje 6 sati nakon početka liječenja. U nastavku slijedi kratak pregled zahtjeva povezanih s praćenjem. Dodatne informacije možete naći na stranici 4.

Primjereno

Podobni odrasli i pedijatrijski bolesnici (≥ 10 godina starosti) s visoko aktivnim RRMS-om koji nisu postigli odgovor na potpuni i odgovarajući režim liječenja barem jednom terapijom koja modificira tijek bolesti ili bolesnici s teškim oblikom RRMS-a koji brzo napreduje što se definira pojavom 2 ili više relapsa koji onesposobljuju bolesnika tijekom jedne godine te jednom ili više lezija pojačanih gadolinijevim kontrastnim sredstvom na snimci mozga magnetskom rezonancijom ili

značajnim povećanjem broja T2 lezija u usporedbi s prethodnom, nedavno učinjenom magnetskom rezonancijom.

Kontraindikacije

Sindrom imunodeficijencije, bolesnici s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija (uključujući imunokompromitirane bolesnike), teške aktivne infekcije, aktivne kronične infekcije, aktivne zloćudne bolesti, teško oštećenje jetre, teške srčane aritmije koje zahtijevaju antiaritmijsko liječenje antiaritmicima skupine Ia ili skupine III, bolesnici s AV blokom II. stupnja Mobitz tip II ili AV blokom III. stupnja ili sa sindromom bolesnog sinusa (ako nemaju elektrostimulator srca), bolesnici s početnim QTc intervalom ≥ 500 msec, bolesnici koji su u prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda, nestabilnu angina pectoris, moždani udar/prolazni ishemijski napad, dekompenzirano zatajivanje srca ili zatajivanje srca III./IV. stupnja prema klasifikaciji NYHA, te bolesnici s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Sljedeći bolesnici ne smiju primiti terapiju fingolimodom

- Trudnice (sve žene reproduktivne dobi trebaju biti upućene u važnost kontracepcije)
- Dojilje

Ne preporučuje se

Razmotriti samo nakon analize omjera koristi i rizika i savjetovanja s kardiologom

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

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 (npr. ivabradin, digoksin, inhibitori acetilkolinesteraze ili pilokarpin).

- ▶ **Preporučuje se produljeno praćenje barem preko noći.**
- ▶ **Posavjetujte se s kardiologom oko odgovarajućeg praćenja prve doze**

- ▶ **Posavjetujte se s kardiologom oko prijelaza na lijekove koji ne usporavaju frekvenciju srca**
- ▶ **Ako promjena lijeka nije moguća, produljite praćenje barem preko noći**

Preporučene mjere vođenja bolesnika liječenih fingolimodom

Svrha liste za provjeru i shematskog prikaza u nastavku jest pomoći u zbrinjavanju bolesnika liječenih fingolimodom. Prikazane su ključne mjere i preporuke važne na početku, tijekom ili nakon prekida liječenja.

Prije početka liječenja

- Liječenje fingolimodom ne preporučuje se u sljedećih bolesnika, osim ako očekivana korist prevladava moguće rizike:
 - Bolesnici sa sinoatrijskim blokom, simptomatskom bradikardijom ili rekurentnom sinkopom u anamnezi, značajnim produljenjem QT intervala*, srčanim zastojem, nekontroliranom hipertenzijom ili teškom apnejom u snu u anamnezi
 - Potražite savjet kardiologa o najprimjerenijem načinu praćenja na početku liječenja; preporučuje se produljeno praćenje barem preko noći
 - Bolesnici koji se istodobno liječe beta blokatorima, blokatorima kalcijevih kanala koji usporavaju frekvenciju srca (npr. verapamil ili diltiazem) ili drugim tvarima koje mogu usporiti frekvenciju srca (npr. ivabradin, digoksin, antikolinesteraze ili pilokarpin)
 - Potražite savjet kardiologa o prelasku na lijekove koji ne usporavaju frekvenciju srca prije početka liječenja
 - Ako liječenje lijekom koji usporava frekvenciju srca nije moguće prekinuti, potražite savjet kardiologa o tome koji je najprimjereniji način praćenja na početku liječenja; preporučeno je produljeno praćenje barem preko noći
- Za pedijatrijske bolesnike, ocijenite stupanj razvoja po Tanneru, izmjerite visinu i težinu te razmotrite cjelokupni raspored cijepljenja sukladno standardnom liječenju
- Provjerite da bolesnici ne uzimaju istodobno antiaritmike skupine Ia ili skupine III
- Napravite početni elektrokardiogram (EKG) i mjerenje krvnog tlaka (KT)
- Izbjegavajte istodobnu primjenu s antineoplasticima, terapijama koje moduliraju imunološki odgovor ili imunosupresivima zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav. Iz istog razloga, odluku o primjeni produljene istodobne terapije kortikosteroidima treba donijeti tek nakon pažljivog razmatranja
- Napravite novi (ne stariji od 6 mjeseci) nalaz razine transaminaze i bilirubina
- Napravite novu (ne stariju od 6 mjeseci ili nakon prekida prethodnog liječenja) kompletnu krvnu sliku
- Potvrdite negativan rezultat testa na trudnoću u žena reproduktivne dobi, uključujući adolescentice
- Obavijestite žene reproduktivne dobi, uključujući adolescentice, njihove roditelje i njegovatelje o ozbiljnim rizicima fingolimoda za plod
- Odgodite početak liječenja u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom do prestanka infekcije
- Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je infekcija humanim papiloma virusom (HPV), uključujući papilom, displaziju, bradavice i karcinom povezan s HPV-om. Preporučuje se probir na rak (uključujući Papa test) i cijepljenje za karcinome povezane s HPV-om za bolesnike sukladno standardnom liječenju
- Provjerite status protutijela na virus varicella-zoster (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 cjelokupan ciklus cijepljenja cjepivom protiv varicelle i odgoda započinjanja liječenja za mjesec dana kako bi se omogućio potpuni učinak cijepljenja
- 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)
- Dajte bolesnicima njihovu Karticu za bolesnika

*QTc >470 msek (odrasle bolesnice), >460 msek (pedijatrijske bolesnice), ili >450 msek (odrasli i pedijatrijski bolesnici)

Algoritam za početak liječenja

Sve bolesnike, uključujući pedijatrijske bit će potrebno pratiti najmanje 6 sati na početku liječenja, u skladu s opisanim algoritmom u nastavku.

Ovaj je postupak potrebno slijediti i u pedijatrijskih bolesnika kad prijeđu s doze od 0,25 mg na 0,5 mg fingolimoda jedanput na dan.*

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

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

Osim toga, za bolesnike za koje fingolimod nije preporučen (vidjeti stranicu 2), potrebno je potražiti savjet kardiologa o odgovarajućim mjerama praćenja; za ovu je skupinu preporučeno praćenje barem preko noći.

Pratite najmanje 6 sati

- 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) EKG
- Obavite EKG nakon 6 sati

Je li bolesniku bila potrebna farmakološka intervencija u bilo kojem trenutku tijekom razdoblja praćenja?



▶ DA

Promatranje preko noći u medicinskoj ustanovi. Praćenje kao kod prve doze treba ponoviti nakon druge doze fingolimoda.

Je li se u bilo kojem trenutku praćenja pojavio AV blok trećeg stupnja?



▶ DA

Produljiti praćenje barem preko noći, dok se stanje ne poboljša.

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

- Srčana frekvencija <45 otkucaja u minuti, <55 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥12 godina, ili <60 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do <12
- EKG pokazuje novonastali AV blok drugog ili višeg stupnja ili QTc interval ≥500 ms



▶ DA

Produljiti praćenje barem preko noći, dok se stanje ne poboljša.

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



▶ DA

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

Praćenje prve doze je završeno

KT=krvni tlak; EKG=elektrokardiogram; SF=srčana frekvencija; QTc=korigirani QT interval

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

Tijekom liječenja

- Za bolesnike koji su trenutačno na fingolimodu potrebno je provjeriti status protutijela na VZV u bolesnika koji u anamnezi nemaju vodene kozice potvrđene od zdravstvenog radnika ili dokumentiran puni ciklus cijepljenja protiv varicelle
- Razmotrite potpuni oftalmološki pregled:
 - 3 do 4 mjeseca nakon početka liječenja radi ranog otkrivanja oštećenja vida zbog makularnog edema uzrokovanog lijekom
 - Tijekom liječenja u bolesnika sa šećernom bolešću ili uveitisom u anamnezi
- Savjetujte bolesnicima da odmah prijave znakove i simptome infekcije liječniku propisivaču
 - Potrebno je odmah započeti antimikrobno liječenje, ako je indicirano
 - Odmah dijagnostički ocijenite bolesnike sa simptomima i znakovima koji ukazuju na kriptokokni meningitis te, ako se dijagnosticira, započnite odgovarajuće liječenje
 - Pazite na kliničke simptome ili nalaze MR koji ukazuju na PML. Ako se sumnja na PML, liječenje fingolimodom potrebno je prekinuti dok se ne isključi PML
 - Prekinite liječenje tijekom ozbiljnih infekcija
- Provjerite kompletnu krvnu sliku periodički tijekom liječenja, nakon 3 mjeseca te barem svake godine nakon toga, te prekinite liječenje ako se potvrdi broj limfocita od $<0,2 \times 10^9/L$
- Provjerite jetrene transaminaze u 1., 3., 6., 9., i 12. mjesecu liječenja te periodički nakon toga, ili u bilo kojem trenutku ako se pojave znakovi ili simptomi jetrene disfunkcije
 - Pratite češće ako se vrijednosti jetrenih transaminaza povise na više od 5 puta GGN (gornje granice normale) i prekinite liječenje ako vrijednosti jetrenih transaminaza ostanu povišene iznad te razine do povratka na normalne vrijednosti
- Tijekom liječenja i do 2 mjeseca nakon prestanka liječenja:
 - Cjepiva mogu biti manje djelotvorna
 - Živa atenuirana cjepiva mogu nositi rizik infekcije te ih valja izbjegavati
- Žene reproduktivne dobi, uključujući adolescentice, njihove roditelje (ili zakonske zastupnike) i njegovatelje potrebno je obavijestiti o ozbiljnim rizicima fingolimoda za plod
- Potrebno je preporučiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te najmanje 2 mjeseca nakon prestanka liječenja. Testove na trudnoću valja ponavljati u odgovarajućim intervalima. Prekinite liječenje ako bolesnica ostane trudna.
- Kako bi se utvrdili učinci izlaganja fingolimodu u trudnica s MS-om, 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) Novartis putem e-pošte prijava.nuspojave@novartis.com ili putem aplikacije dostupne na sljedećoj poveznici <https://psi.novartis.com> kako bi se omogućilo praćenje tih bolesnica kroz Intenzivni program praćenja ishoda trudnoće (engl. Pregnancy Outcomes Intensive Monitoring Program, PRIM).
- 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
- Fingolimod ima imunosupresivni učinak i može povećati rizik od razvoja limfoma (uključujući fungoidnu mikozu) i drugih zloćudnih pojava, (osobito onih na koži), kao i ozbiljnih oportunističkih infekcija. Nadzor treba uključivati obraćanje pozornosti na kožne zloćudne pojave i fungoidnu mikozu. Pažljivo pratite bolesnike tijekom liječenja, osobito one s pratećim stanjima ili poznatim čimbenicima, poput prethodne terapije imunosupresivima. Prekinite liječenje u slučaju sumnje na rizik.
- Zabilježeni su slučajevi napadaja, uključujući status epilepticus. Preporučuje se oprez radi uočavanja napadaja, osobito u onih bolesnika s podležećim stanjima ili s epilepsijom u obiteljskoj anamnezi
- Pratite pedijatrijske bolesnike radi uočavanja znakova i simptoma depresije i tjeskobe
- Svake godine ponovo procijenite koristi liječenja fingolimodom u odnosu na rizik za svakog bolesnika, osobito pedijatrijske bolesnike

* Odobrena doza od 0.5 mg jedanput na dan (ili 0,25 mg jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika [≥ 10 godina starosti] tjelesne težine od ≤ 40 kg) treba se koristiti kod ponovnog uvođenja u terapiju jer drugi režimi doziranja nisu odobreni .

Nakon prestanka liječenja

- Ponovite postupak praćenja prve doze kao i kod započinjanja liječenja ako se liječenje prekida na
 - 1 ili više dana tijekom prva 2 tjedna liječenja
 - više od 7 dana tijekom trećeg i četvrtog tjedna liječenja
 - više od 2 tjedna nakon mjesec dana liječenja
- Savjetujte bolesnike da liječniku koji je propisao lijek odmah prijave znakove i simptome infekcije do 2 mjeseca nakon prestanka liječenja
 - Uputite bolesnike da obrate pozornost na znakove meningitisa
- Obavijestite žene reproduktivne dobi, uključujući adolescentice, njihove roditelje i njegovatelje da je potrebno koristiti učinkovitu kontracepciju 2 mjeseca nakon prestanka liječenja
- Preporučuje se oprez zbog mogućnosti teškog pogoršanja bolesti nakon prekida liječenja

Sažetak smjernica za pedijatrijske bolesnike

- Provjerite cjelokupni raspored cijepljenja prije uvođenja fingolimoda
- Obavijestite bolesnike i njihove roditelje/njegovatelje o imunosupresivnim učincima fingolimoda
- Procijenite tjelesni razvoj (stupanj razvoja po Tanneru) te izmjerite visinu i težinu u skladu sa standardnim liječenjem
- Provodite kardiovaskularno praćenje
- 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, osobito kad je riječ o prekidu liječenja i potrebi za ponavljanjem praćenja prve doze
- Pratite bolesnike radi uočavanja znakova i simptoma depresije i tjeskobe
- Uputite bolesnike u način praćenja napadaja

*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 nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

Novartis Neuroscience
Novartis Pharma AG
CH-4002 Basel, Švicarska

© 2018 Novartis Pharma AG 05/18
GLNS/GILE/0280

Gilenya je registrirani proizvod tvrtke Novartis AG.