

Part VI Sažetak plana upravljanja rizikom

Sažetak plana upravljanja rizikom za lijek Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule (fingolimod)

Ovo je sažetak plana upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) za lijek Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule (fingolimod). Plan upravljanja rizikom (RMP) opisuje važne rizike lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule, načine kako se oni mogu minimizirati te kako se mogu prikupiti dodatne informacije o rizicima i informacijama koje nedostaju lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule.

Sažetak opisa svojstava lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule i uputa o lijeku pružaju temeljne informacije zdravstvenim radnicima i bolesnicima o tome kako se lijek Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule (fingolimod) treba primjenjivati.

Važni novi rizici ili promjene postojećih biti će uključeni putem ažuriranja Plana upravljanja rizikom (RMP) za lijek Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule.

I. Lijek i za što se primjenjuje

Lijek Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule je odobren kao monoterapija koja modificira tijek bolesti u visokoaktivne relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS) u sljedećim skupinama odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina:

- bolesnici s visokoaktivnom bolešću unatoč cjelovitom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom terapijom koja modificira tijek bolesti (za iznimke i informacije o razdobljima ispiranja vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

ili

- bolesnici s brzim razvojem teške relapsno-remitirajuće multiple skleroze, koja se definira pojavom dva ili više relapsa koji onesposobljuju bolesnika tijekom jedne godine i jednom ili više lezija pojačanih gadolinijevim kontrastnim sredstvom na snimci mozga magnetskom rezonancijom ili značajnim povećanjem broja T2 lezija u usporedbi s prethodnom, nedavno provedenom magnetskom rezonancijom.

(vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cjeloviti opis indikacija). Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule sadrži fingolimod kao djelatnu tvar i primjenjuje se peroralno u dozi od 0,25 mg/dan ili 0,5 mg/dan.

II. Rizici povezani s lijekom i aktivnosti za njihovu minimizaciju i/ili daljnju karakterizaciju

Važni rizici lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule zajedno s mjerama za njihovu minimizaciju i predloženim studijama za daljnju karakterizaciju rizika lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule opisani su u nastavku.

Mjere za minimizaciju identificiranih rizika lijeka mogu biti:

- Određene informacije poput upozorenja, mjera opreza i uputa za ispravnu primjenu u uputi o lijeku namijenjenoj za bolesnike i u sažetku opisa svojstava lijeka namijenjenom za zdravstvene radnike
- Određene informacije na pakiranju lijekova

- Odobrene veličine pakiranja lijeka (količina lijeka u pakiranju je određena kako bi se osigurala ispravna primjena lijeka)
- Način propisivanja lijeka (način kako se lijek propisuje i izdaje bolesnicima (na recept ili bez recepta) koristi se u minimizaciji rizika lijeka).

Prethodno opisane mjere se nazivaju *rutinskim mjerama minimizacije rizika*.

U slučaju lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule ove mjere su dopunjene s dodatnim mjerama minimizacije rizika opisanim niže u dijelu II. B.

Osim prethodno navedenih mjera, informacije o nuspojavama, a pogotovo u svim zaprimljenim slučajevima trudnoće, se kontinuirano prikupljaju i redovito analiziraju, uključujući provođenje ocjene Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) kako bi se provele trenutne akcije ako je potrebno. Ove mjere sačinjavaju *rutinske farmakovigilancijske aktivnosti*.

Ako važna informacija koja može utjecati na sigurnu primjenu lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule još nije dostupna, navedena je u dijelu „informacije koje nedostaju“ u nastavku.

II. A Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju

Važni rizici lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule su rizici koji zahtijevaju posebne aktivnosti kako bi se minimizirali ili dodatno istražili s ciljem sigurne primjene lijeka. Važni rizici mogu biti identificirani ili potencijalni. Identificirani rizici su oni za koje postoji dovoljno dokaza da su povezani s primjenom lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule. Potencijalni rizici su oni za koje je povezanost s primjenom lijeka moguća temeljem dostupnih podataka, ali nije još potvrđena i zahtijeva daljnja istraživanja. Informacije koje nedostaju su informacije o sigurnoj primjeni lijeka koje je potrebno prikupiti jer trenutno nisu dostupne (npr. informacije o dugotrajnoj primjeni lijeka).

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	• Bradikardija (uključujući defekte provođenja i bradikardiju s hipotenzijom) koja se javlja nakon prve doze • Povišene razine jetrenih transaminaza • Makularni edem • Infekcije, uključujući oportunističke infekcije (PML, VZV, infekcije virusom Herpes simplex osim VZV-a, gljivične infekcije) • Reproductivna toksičnost • Rak kože (karcinom bazalnih stanica, Kaposijev sarkom, maligni melanom, karcinom Merkelovih stanica, karcinom pločastih stanica) • Konvulzije • Limfom
Važni potencijalni rizici	• Druge maligne neoplazme
Informacije koje nedostaju	• Dugotrajna primjena u pedijatrijskih bolesnika, uključujući utjecaj na rast i razvoj (uključujući kognitivni razvoj)

II.B Sažetak važnih rizika

Važan identificirani rizik
Bradikardija (uključujući defekte provođenja i bradikardiju s hipotenzijom) koja se javlja nakon prve doze

Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Bolesnici sa specifičnom anamnezom i/ili popratnim lijekovima u kojih se bradikardija slabo podnosi ili koji su pod povećanim rizikom od bradikardije. To uključuje bolesnike s: • AV blokom drugog stupnja tipa Mobitz II ili višeg stupnja, • sindrom bolesnog sinusnog čvora • sinus-atrijskim srčanim blokom, • simptomatskom bradikardijom ili rekurentnom sinkopom u anamnezi, • značajnim produljenjem QT intervala (QTc > 470msec (žene) ili >450msec (muškarci)). Izbjegavati u bolesnika s faktorima rizika za produljenje QT intervala kao što su hipokalijemija, hipomagnezijemija ili kongenitalno produljenje QT intervala • poznata ishemijska bolest srca (uključujući anginu pektoris), • cerebrovaskularna bolest, • infarkt miokarda u anamnezi, • kongestivno zatajenje srca, • srčani zastoj u anamnezi, • nekontrolirana hipertenzija • teška apneja u snu, Ostali potencijalni faktori rizika uključuju istodobnu primjenu s: antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, disopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol). • beta-blokatorima, • blokatorima kalcijevih kanala koji snižavaju srčanu frekvenciju (kao što su verapamil, diltiazem ili ivabradin) ili druge tvari koje mogu smanjiti srčanu frekvenciju (npr. digoksin, antikolinesteratici ili pilokarpin).
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.3, 4.4, 4.5 i 4.8 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Edukacijski materijali za liječnike i bolesnike: - Liječnička kontrolna lista za odrasle i pedijatrijske bolesnike - Vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<i>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti osim prijavljivanja nuspojava i otkrivanja signala:</i> Obrazac za prijavu nuspojava
Važan identificirani rizik	
Povišene razine jetrenih transaminaza	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Nisu identificirani za fingolimod.
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 i 5.2

	<i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Edukacijski materijali za liječnike i bolesnike: - Liječnička kontrolna lista za odrasle i pedijatrijske bolesnike - Vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<i>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti osim prijavljivanja nuspojava i otkrivanja signala:</i> Obrazac za prijavu nuspojava
Važan identificirani rizik	
Makularni edem	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Bolesnici s dijabetesom i uveitisom u anamnezi pod povećanim su rizikom od razvoja makularnog edema. Takvi bolesnici trebaju se podvrgnuti oftalmološkom pregledu prije početka liječenja fingolimodom te su im potrebni kontrolni pregledi tijekom liječenja fingolimodom.
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.4 i 4.8 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> - Liječnička kontrolna lista za odrasle i pedijatrijske bolesnike - Vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<i>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti osim prijavljivanja nuspojava i otkrivanja signala:</i> Obrazac za prijavu nuspojava
Važan identificirani rizik	
Infekcije, uključujući oportunističke infekcije (PML, VZV, infekcije virusom Herpes simplex osim VZV-a, gljivične infekcije)	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Bolesnici s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike (uključujući one koji trenutno primaju imunosupresivnu terapiju ili one koji su imunokompromitirani zbog prethodne terapije) i one s teškim aktivnim infekcijama uključujući aktivne kronične infekcije (hepatitis, tuberkuloza) ne smiju primati fingolimod. <u>Infekcije virusom Varicella zoster</u> Bolesnici koji istodobno primaju imunosupresivnu terapiju pod povećanim su rizikom od infekcija VZV-om. Bolesnik koji je umro zbog diseminirane infekcije virusom Varicella zoster nije imao infekciju virusom Varicella zoster u anamnezi, nije prethodno cijepljen protiv virusa Varicella

	zoster (VZ) i bio je negativan na virus VZ-IgG. Stoga bolesnici negativni na virus VZ-IgG mogu biti pod povećanim riziku od razvoja teških oblika primarne infekcije virusom VZ, osobito u slučaju kada primaju visoke doze dodatne steroidne terapije, npr. u slučaju MS relapsa. <u>Infekcije virusom herpesa osim VZV-a</u> Bolesnici koji istodobno primaju imunosupresivnu terapiju pod povećanim su rizikom od drugih infekcija virusom herpesa osim VZV-a. <u>Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)</u> PML prvenstveno zahvaća pojedince s potisnutim imunološkim sustavom. Posljednjih godina najčešća latentna imunosupresivna bolest bila je AIDS. Međutim, s pojavom PML-a povezane su razne imunosupresivne bolesti koje nisu povezane s AIDS-om. To uključuje limforetikularne zloćudne bolesti, najčešće kroničnu limfocitnu leukemiju ili ne-Hodgkinov limfom. JC virus je dvolančani DNK humani poliomavirus stečen tijekom djetinjstva. Nakon infekcije ostaje latentan u tijelu. 50-70 % odrasle populacije je seropozitivno. Smatra se da svi seropozitivni pojedinci nose latentni virus u bubrežima, limforetikularnom tkivu ili mozgu. Smatra se da se kod PML-a radi o reaktivacijskoj infekciji. Nije utvrđeno dolazi li do reaktivacije sustavno, pri čemu imunosupresija uzrokuje diseminaciju u mozak, ili je reaktivacija uzrokovana latentnim virusom u mozgu. U imunosuprimiranih osoba, može doći do reaktivacije JC virusa što uzrokuje PML koji je najčešće smrtonosan. Slučajevi PML-a prijavljeni su s drugim lijekom za MS, natalizumabom, monoklonskim protutijelom koje blokira migraciju limfocita u SŽS (tj. utječe na sve podskupine limfocita, uključujući efektorske memorijske stanice). Osim toga, natalizumab ima druge učinke, kao što je mobilizacija prekursorskih stanica koštane srži koje prenose JC virus i B stanica marginalne zone slezene, koji nisu uočeni s fingolimodom. Oznaka pakiranja natalizumaba navodi 3 faktora rizika za koje je poznato da povećavaju rizik od PML-a u bolesnika koji se liječe natalizumabom: trajanje liječenja dulje od 2 godine, prethodno liječenje imunosupresivom i prisutnost anti-JCV protutijela. Bolesnici sa sva 3 navedena faktora rizika imaju procijenjeni rizik od PML-a od 11/1.000. Pri procjeni potencijalnog/teoretskog rizika fingolimoda potrebno je uzeti u obzir određene faktore rizika: Prisutnost anti-JCV protutijela Prijelaz na fingolimod nakon liječenja natalizumabom tijekom razdoblja od >2 godine i trajanja ispiranja natalizumaba. Prethodno
--	--

	liječenje imunosupresivima (npr. mitoksantronom, azatioprinom, metotreksatom, ciklofosfamidom).
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.3, 4.4 i 4.8 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Edukacijski materijali za liječnike i bolesnike: - Liječnička kontrolna lista za odrasle i pedijatrijske bolesnike - Vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<i>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti osim prijavljivanja nuspojava i otkrivanja signala:</i> Obrazac za prijavu nuspojava
Važan identificirani rizik	
Reproduktivna toksičnost	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Žene reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Fingolimod se izlučuje u mlijeko liječenih životinja tijekom laktacije. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava fingolimoda u dojenčadi, žene koje primaju [Fingolimod] 0,5 mg tvrde kapsule ne smiju dojiti.
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.6 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Edukacijski materijali za liječnike i bolesnike: - Liječnička kontrolna lista za odrasle i pedijatrijske bolesnike - Vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja - Kartica za bolesnice s podsjetnikom specifična za pitanje trudnoće
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<i>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti osim prijavljivanja nuspojava i otkrivanja signala:</i> Obrazac za prijavu nuspojava

Važan identificirani rizik	
Rak kože (karcinom bazalnih stanica, Kaposijev sarkom, maligni melanom, karcinom Merkelovih stanica, karcinom pločastih stanica)	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Nisu utvrđeni za fingolimod.
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.4 i 4.8 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept.

	<i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Edukacijski materijali za liječnike i bolesnike: - Liječnička kontrolna lista za odrasle i pedijatrijske bolesnike - Vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<i>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti osim prijavljivanja nuspojava i otkrivanja signala:</i> Obrazac za prijavu nuspojava
Važan identificirani rizik	
Konvulzije	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Nije utvrđena nijedna za fingolimod.
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.4 (pedijatrijski bolesnici) i 4.8 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Edukacijski materijali za liječnike i bolesnike: - Liječnička kontrolna lista za odrasle i pedijatrijske bolesnike - Vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<i>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti osim prijavljivanja nuspojava i otkrivanja signala:</i> Obrazac za prijavu nuspojava
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Budući da se radi o potencijalnom riziku, nije utvrđeno povećanje koje bi se moglo pripisati fingolimodu. Stoga se ne mogu identificirati rizične skupine ili rizični faktori.
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.8 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Nema dodatnih mjera minimizacije rizika.
Važan identificirani rizik	
Limfomi	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Budući da se radi o potencijalnom riziku, nije utvrđeno povećanje koje bi se moglo pripisati fingolimodu. Stoga se ne mogu identificirati rizične skupine ili rizični faktori.
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.8 i 5.3 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept.

	<i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Nema dodatnih mjera minimizacije rizika.
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<i>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti osim prijavljivanja nuspojava i otkrivanja signala:</i> Obrazac za prijavu nuspojava

Važni potencijalni rizici	
Druge maligne neoplazme	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Smatra se "važnim" jer bi promjena rizika mogla utjecati na omjer rizika i koristi lijeka.
Rizični faktori i rizične skupine	Budući da se radi o potencijalnom riziku, nije utvrđeno povećanje koje bi se moglo pripisati fingolimodu. Stoga se ne mogu identificirati rizične skupine ili rizični faktori.
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.4 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Nema dodatnih mjera minimizacije rizika.
Dodatne farmakovigilancijske aktivnosti	<i>Rutinske farmakovigilancijske aktivnosti osim prijavljivanja nuspojava i otkrivanja signala:</i> Obrazac za prijavu nuspojava
Informacije koje nedostaju	
Dugotrajna primjena u pedijatrijskih bolesnika, uključujući utjecaj na rast i razvoj (uključujući kognitivni razvoj)	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Budući da se radi o informacijama koje nedostaju, nije utvrđeno povećanje koje bi se moglo pripisati fingolimodu. Stoga, rizične skupine i/ili rizični faktori ne mogu se identificirati.
Rizični faktori i rizične skupine	Ne mogu se identificirati.
Mjere za minimizaciju rizika	<i>Rutinske mjere minimizacije rizika</i> Sažetak opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.4 i 5.2 <i>Ostale rutinske mjere minimizacije rizika</i> Lijek se izdaje na recept. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika</i> Edukacijski materijali za liječnike i bolesnike: - Liječnička kontrolna lista za odrasle i pedijatrijske bolesnike - Vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja

* *Kardiovaskularne bolesti uključuju infarkt miokarda, anginu pektoris, Raynaudov fenomen, zatajenje srca ili tešku srčanu bolest, produljeni QTc interval, nekontroliranu hipertenziju, bolesnike s rizikom od bradiaritmije i koji možda ne podnose bradikardiju, bolesnike s AV blokom drugog stupnja tipa Mobitz II ili višeg stupnja, sindromom bolesnog sinusa, sinus-atrijskim srčanim blokom, srčanim zastojem u anamnezi, cerebrovaskularnom bolešću i teškom apnejom u snu. Ponoviti tablicu za svaki važan rizik/informacije koje nedostaju.

II.C Post-autorizacijski razvojni plan

II.C.1 Studije koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nema studija koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili posebna obveza lijeka Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule.

II.C.2 Druge studije u post-autorizacijskom razvojnem planu

Nije zatraženo provođenje studija za lijek Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrde kapsule.