

Lista kontrolna dla lekarza

Podsumowanie zaleceń

GILENYA[®] (fingolimod)

0,25 mg i 0,5 mg kapsułki twarde

Aspekty dotyczące doboru pacjentów do leczenia produktem leczniczym GILENYA® (fingolimod)

Produkt leczniczy GILENYA jest przeznaczony do stosowania u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 10 lat) w leczeniu wysoce aktywnej postaci rzutowo-remisyjnej SM (RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis)*.

Aspekty dotyczące rozpoczynania leczenia

Produkt leczniczy GILENYA jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami serca. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym GILENYA u pacjentów z chorobą serca lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, z którymi produkt GILENYA jest przeciwwskazany.

Produkt leczniczy GILENYA powoduje przejściowe zmniejszenie częstości rytmu serca i może wywoływać wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) po rozpoczęciu leczenia. Wszystkich pacjentów należy monitorować podczas rozpoczynania leczenia przez minimum 6 godzin.

Wymagania związane z monitorowaniem pacjentów

U pacjentów z następującymi rozpoznaniami stosowanie leku należy rozważyć wyłącznie po dokonaniu analizy stosunku korzyści do ryzyka i po konsultacji z kardiologiem.

Blok zatokowo-przedsionkowy, objawowa bradykardia lub nawracające omdlenia w wywiadzie, istotne wydłużenie odstępu QT[†], zatrzymanie krążenia w wywiadzie, niewyrównane nadciśnienie lub ciężki bezdech senny.

- Zaleca się wydłużone monitorowanie pacjenta przynajmniej do następnego dnia
- Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki

Stosowanie leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanału wapniowego zmniejszających częstość rytmu serca[‡] lub innych substancji, o których wiadomo, że spowalniają częstość rytmu serca[§].

- Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie możliwości zmiany stosowanego leczenia na takie, które nie powoduje spowolnienia częstości rytmu serca
- Jeśli zmiana stosowanego leku nie jest możliwa, należy wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia
- Należy upewnić się, że pacjenci nie przyjmują jednocześnie leków przeciwyrtmicyjnych klasy Ia lub klasy III

Tej procedury należy także przestrzegać u dzieci i młodzieży po zmianie dawki produktu leczniczego GILENYA z 0,25 mg na 0,5 mg raz na dobę[¶]

Należy także stosować tę procedurę podczas wznawiania leczenia, jeśli przyjmowanie produktu leczniczego GILENYA zostało przerwane na

- Jeden dzień lub dłużej w pierwszych 2 tygodniach leczenia
- Ponad 7 dni w tygodniu 3. i 4.
- Ponad 2 tygodnie po upływie pierwszego miesiąca leczenia

Monitorowanie przez minimum 6 godzin

Po podaniu pierwszej dawki i podczas wznawiania leczenia po jego przerwaniu lub podczas zwiększania dawki dobowej

- ☐ Wykonać wyjściowe badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi
- ☐ Monitorować stan pacjenta przez minimum 6 godzin pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii, z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. W przypadku wystąpienia objawów bradykardii obserwację należy prowadzić do czasu ich ustąpienia
 - Przez cały czas trwania 6-godzinnego okresu obserwacji zaleca się prowadzenie ciągłego monitorowania EKG (w czasie rzeczywistym)
- ☐ Wykonać badanie EKG po upływie 6 godzin

Algorytm rozpoczynania leczenia

☐ Czy pacjent wymagał podania leków na jakimkolwiek etapie w okresie monitorowania?

- Nie → Monitorować pacjenta do następnego dnia w placówce medycznej.
- Tak → Procedurę monitorowania po podaniu pierwszej dawki należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki produktu leczniczego GILENYA

☐ Czy w którymkolwiek momencie obserwacji wystąpił blok AV trzeciego stopnia?

- Nie → Wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia,
- Tak → do momentu ustąpienia objawów

Czy pod koniec okresu monitorowania zostało spełnione którekolwiek z poniższych kryteriów?

☐ Częstość rytmu serca <45 uderzeń na minutę, <55 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku ≥ 12 lat lub <60 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do <12 lat

☐ Obecność w EKG nowo rozpoznanego bloku AV stopnia co najmniej drugiego lub odstęp QTc ≥ 500 msec

- Nie → Wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia,
- Tak → do momentu ustąpienia objawów

☐ Czy pod koniec okresu monitorowania częstość rytmu serca osiągnęła najmniejszą wartość od chwili podania pierwszej dawki leku?

- Nie → Wydłużyć okres monitorowania o co najmniej 2 godziny
- Tak → aż do momentu, gdy częstość rytmu serca wzrośnie

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki leku jest zakończone

BP = ciśnienie krwi; EKG = elektrokardiogram; HR = częstość rytmu serca; QTc = odstęp QT skorygowany o częstość rytmu serca.

* Produkt leczniczy GILENYA jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych: pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. [†] QTc >470 msec (kobiety), >460 msec (dzieci i młodzież płci żeńskiej) lub >450 msec (mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej). [‡] W tym werapamil lub diltiazem. [§] W tym leki antyarytmiczne klasy Ia i klasy III, iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina. [¶] Wznawiając leczenie należy stosować zatwierdzoną dawkę 0,5 mg raz na dobę (lub 0,25 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży [w wieku ≥ 10 lat] o masie ciała ≤ 40 kg), ponieważ inne schematy dawkowania nie zostały zatwierdzone.

Zalecane postępowanie z pacjentami przyjmującymi produkt leczniczy GILENYA

Najważniejsze aspekty dotyczące bezpieczeństwa oraz kwestie do uwzględnienia przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia

- ☐ Produkt leczniczy GILENYA jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w klasyfikacji Child-Pugh). Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym GILENYA u pacjentów z tymi zaburzeniami.
- ☐ Ocenić wyniki aktualnego (wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy) badania aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny
- ☐ Ocenić wyniki aktualnego (wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia) badania pełnej morfologii krwi
- ☐ Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym także nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów), że produkt leczniczy GILENYA jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji oraz poinformować te kobiety o poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego GILENYA
- ☐ Produkt leczniczy GILENYA ma działanie teratogenne. Należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym (w tym także u nastoletnich dziewcząt) przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać wykonywanie testu ciążowego w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia
- ☐ Przekazać wszystkim pacjentkom, ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży
- ☐ Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności unikania zajścia w ciążę i stosowania skutecznej antykoncepcji, zarówno podczas leczenia, jak i przez 2 miesiące po jego zakończeniu. Porady tej należy udzielić w oparciu o Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży
- ☐ Produkt leczniczy GILENYA jest przeciwwskazany u pacjentów z zespołem upośledzonej odporności, zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym u pacjentów z obniżoną odpornością bądź ciężkim czynnym lub czynnym przewlekłym zakażeniem (np. zapaleniem wątroby lub gruźlicą). Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym GILENYA u pacjentów z którymkolwiek z tych zaburzeń
- ☐ Opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z ciężkim, aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia
- ☐ Unikać jednoczesnego podawania leków przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub immunosupresyjnych ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych preparatów na układ immunologiczny. Z tego samego względu, należy starannie rozważyć decyzję o długotrwałym jednoczesnym leczeniu kortykosteroidami
- ☐ Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym przypadki brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego związanego z HPV. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego (w tym wykonanie rozmazu szyjkowego) oraz szczepienie przeciwko nowotworowi złośliwemu związanemu z HPV, zgodnie ze standardami postępowania
- ☐ Nie leczyć produktem GILENYA pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym występowaniem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML)
- ☐ Upewnić się, że pacjenci dysponują wyjściowym wynikiem badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wykonanym zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem GILENYA
- ☐ Sprawdzić obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie oraz opóźnienie rozpoczęcia leczenia o 1 miesiąc w celu umożliwienia rozwinięcia się pełnego efektu działania szczepionki
- ☐ Wykonać badanie okulistyczne u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie lub cukrzycą
- ☐ Przeprowadzić konsultację dermatologiczną. Pacjent powinien być skierowany do dermatologa w przypadku zaobserwowania podejrzanych zmian, potencjalnie sugerujących raka podstawnokomórkowego lub inne nowotwory skóry (w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla)
- ☐ Przekazać pacjentom, ich rodzicom i opiekunom Kartę przypominającą dla pacjentów / rodziców i opiekunów.

Podczas leczenia

☐ U wszystkich pacjentów należy uzyskać wynik pełnego badania okulistycznego:

- Po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w celu wczesnego wykrycia zaburzeń widzenia spowodowanych polekowym obrzękiem plamki żółtej
- Zakończyć leczenie produktem leczniczym GILENYA u pacjentów, u których wystąpi obrzęk plamki żółtej. Wznović leczenie wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka

☐ Zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia podczas leczenia i przez okres do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym GILENYA

- Takie objawy, jak gorączka, objawy grypopodobne, ból głowy z towarzyszącą mu sztywnością karku, wrażliwość na światło, nudności, półpasiec i (lub) splątanie lub napady drgawkowe mogą być objawami zapalenia opon mózgowych i (lub) zapalenia mózgu
- Bezwzględnie przeprowadzić badania diagnostyczne u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi zapaleniu mózgu, zapaleniu opon mózgowych lub zapaleniu opon mózgowych i mózgu i w przypadku rozpoznania rozpocząć odpowiednie leczenie
 - Podczas leczenia produktem leczniczym GILENYA zgłaszano poważne, zagrażające życiu, a niekiedy śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane przez wirus opryszczki zwykłej (HSV) i VZV
 - Otrzymywano zgłoszenia przypadków kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (niekiedy śmiertelnych) po około 2-3 latach leczenia, jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznan
- Leczenie produktem GILENYA należy odstawić u pacjentów z zakażeniem wirusem *herpes* w obrębie OUN i z zakażeniami. Leczenie produktem GILENYA należy wstrzymać u pacjentów z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych i przeprowadzić staranną konsultację ze specjalistą przed wznowieniem leczenia
- Pouchać pacjentów, że podczas leczenia produktem GILENYA nie powinni przyjmować żywych atenuowanych szczepionek, a inne szczepionki mogą być mniej skuteczne
- PML obserwowano głównie po 2 lub więcej latach od leczenia fingolimodem
- Można rozważyć coroczne wykonywanie badania MRI, zwłaszcza u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka na ogół związanymi z występowaniem PML
- Jeśli istnieje podejrzenie PML, należy natychmiast wykonać diagnostyczne MRI i wstrzymać podawanie produktu GILENYA do czasu wykluczenia PML. Jeśli PML zostanie potwierdzona, leczenie produktem GILENYA należy zakończyć i nie wznowiać
- U pacjentów leczonych modulatorami receptorów S1P, w tym fingolimodem, u których wystąpiła PML i którzy następnie zakończyli leczenie zgłaszano występowanie zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS).

Czas do wystąpienia IRIS u pacjentów z PML zazwyczaj wynosił od kilku tygodni do kilku miesięcy po odstawieniu modulatora receptorów S1P. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia IRIS i rozpocząć odpowiednie leczenie powiązanego z nim stanu zapalnego

- W przypadku potencjalnie ciężkiego zakażenia bezzwłocznie dokonać oceny stanu pacjenta i rozważyć skierowanie pacjenta do placówki zajmującej się leczeniem chorób zakaźnych. Rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym GILENYA i dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka przed każdym kolejnym wznowieniem leczenia

☐ Monitorować liczbę limfocytów we krwi obwodowej przed i w trakcie leczenia produktem GILENYA. Przerwać leczenie produktem leczniczym GILENYA, gdy liczba limfocytów we krwi wyniesie $<0,2 \times 10^9/l$ aż do ustąpienia zdarzenia

☐ Zgłaszano pewną liczbę przypadków ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby

- W sytuacji braku objawów klinicznych:

- Kontrolować aktywność transaminaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu podczas leczenia, a następnie okresowo aż do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym GILENYA
- Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności górnej granicy normy (GGN) bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie, w tym oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (AP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby
- Zakończyć podawanie produktu leczniczego GILENYA, jeśli aktywność transaminaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i towarzyszy jej jakiekolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy. Wznović leczenie produktem leczniczym GILENYA wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka

☐ U pacjentów z klinicznymi objawami zaburzeń czynności wątroby bezzwłocznie dokonać oceny stanu pacjenta i zakończyć leczenie produktem leczniczym GILENYA po potwierdzeniu istotnego uszkodzenia wątroby. Po normalizacji stężeń w surowicy (w tym w sytuacji odkrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby) leczenie produktem leczniczym GILENYA można wznowić, jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka wypadnie korzystnie dla pacjenta

☐ Podczas leczenia kobiety nie mogą zająć w ciążę. Należy przerwać leczenie, jeśli kobieta zajdzie w ciążę. Podawanie produktu leczniczego GILENYA należy przerwać na 2 miesiące przed próbą zajścia w ciążę, biorąc pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby po przerwaniu leczenia. Należy wykonać badanie ultrasonograficzne i udzielić pacjentce porady medycznej dotyczącej szkodliwego wpływu produktu leczniczego GILENYA na płód.

- ☐ Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Testy ciążowe muszą być powtarzane w odpowiednich odstępach czasu
- ☐ Należy regularnie informować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców/ przedstawicieli prawnych/opiekunów) o poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego GILENYA
- ☐ Aby pomóc określić wpływ ekspozycji na produkt leczniczy GILENYA na ciężarne kobiety z SM, zachęca się lekarzy, by zgłaszali przypadki ciężarnych pacjentek, które mogły być narażone na działanie produktu leczniczego GILENYA w którymkolwiek momencie ciąży (począwszy od 8 tygodni poprzedzających ostatnią miesiączkę), zgodnie z wymaganiami obowiązującymi w Polsce do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309
<https://smz2.ezdrowie.gov.pl>

lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmy Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:
Novartis Poland Sp. z o.o.
Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów
tel.: +48 22 375 48 80, faks: +48 22 375 47 50,
e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com
- ☐ Zaleca się czujną obserwację pod kątem raka podstawnokomórkowego i innych nowotworów skóry; należy wykonywać kontrolę skóry co 6-12 miesięcy i skierować pacjenta do dermatologa w przypadku wystąpienia podejrzanych zmian
 - Należy przestrzec pacjentów przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry
 - Należy upewnić się, że pacjenci nie otrzymują jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA
- ☐ Rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym GILENYA i ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta przed każdym kolejnym wznowieniem leczenia

Podsumowanie zaleceń odnoszących się do dzieci i młodzieży

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności oraz monitorowanie pacjentów dorosłych mają także zastosowanie do dzieci i młodzieży. Ponadto:

Przed rozpoczęciem leczenia

- ☐ Należy sprawdzić, czy pacjent posiada aktualne szczepienia przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym GILENYA
- ☐ Należy oceniać rozwój fizyczny dziecka (w skali Tannera) oraz zmierzyć wzrost i masę ciała dziecka, zgodnie ze standardami postępowania

Podczas leczenia

- ☐ W chwili rozpoczynania leczenia należy przeprowadzić procedurę monitorowania właściwą dla podania pierwszej dawki leku ze względu na ryzyko bradyarytmii
- ☐ Należy powtórzyć procedurę monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki leku u dzieci i młodzieży w chwili zmiany dawkowania produktu leczniczego GILENYA z 0,25 mg na 0,5 mg raz na dobę*
- ☐ Należy podkreślić znaczenie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, zwłaszcza w odniesieniu do przerywania leczenia i konieczności powtórzenia procedury monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki
- ☐ Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji i lęku

* U dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 10 lat) zatwierdzona dawka produktu leczniczego GILENYA to 0,25 mg raz na dobę u pacjentów ważących ≤ 40 kg i 0,5 mg raz na dobę u pacjentów ważących > 40 kg.

