



Gaxenim (fingolimod)

Lista kontrolna dla lekarza

Podsumowanie zaleceń

Aspekty dotyczące doboru pacjentów do leczenia produktem leczniczym Gaxenim

Produkt leczniczy Gaxenim (fingolimod) jest wskazany do stosowania w monoterapii jako lek modyfikujący przebieg choroby u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku ≥ 10 lat, w leczeniu wysoce aktywnej postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis), w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu wypłukiwania leku z organizmu, patrz ChPL punkty 4.4 i 5.1) lub
- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną 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.

Aspekty dotyczące rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gaxenim

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

Produkt powoduje przejściowe zmniejszenie częstości rytmu serca i może wywoływać wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) po rozpoczęciu leczenia. Podczas rozpoczynania leczenia wszystkich pacjentów należy monitorować przez co najmniej 6 godzin.

Wymagania związane z monitorowaniem pacjentów dotyczące produktu leczniczego Gaxenim

U pacjentów z następującymi rozpoznaniem stosowanie produktu leczniczego należy rozważyć wyłącznie po dokonaniu analizy stosunku korzyści do ryzyka i po konsultacji z kardiologiem. Blok zatokowo-predsionkowy, objawowa bradykardia lub nawracające omdlenia w wywiadzie, istotne wydłużenie odstępu QT (QTc >470 ms [kobiety], QTc >460 ms [dzieci i młodzież płci żeńskiej] lub QTc >450 ms [mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej]), 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 (w tym werapamil lub diltiazem) lub innych substancji, o których wiadomo, że spowalniają częstość rytmu serca (w tym leki antyarytmiczne klasy Ia i klasy III, np. iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina).

- 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 podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym, co najmniej do następnego dnia. Ponadto należy zasięgnąć porady kardiologa odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjenta stosującego leki spowalniające częstość rytmu serca.

- Należy upewnić się, że pacjenci nie przyjmują jednocześnie leków przeciwaritmicznych klasy Ia lub klasy III.

Tej procedury należy także przestrzegać u dzieci i młodzieży po zmianie dawki produktu leczniczego z 0,25 mg na 0,5 mg raz na dobę (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).

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

- jeden dzień lub dłużej w pierwszych 2 tygodniach leczenia,
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia,
- 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 oraz 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. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG przez cały czas trwania 6-godzinnego okresu obserwacji.
☐	Wykonać badanie EKG po upływie 6 godzin.

Algorytm rozpoczynania leczenia

☐ Czy pacjent wymagał podania leków na jakimkolwiek etapie w okresie monitorowania?	Nie
	Tak → Monitorować pacjenta do następnego dnia w placówce medycznej. Procedurę monitorowania po podaniu pierwszej dawki należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki produktu leczniczego.
☐ Czy w którymkolwiek momencie obserwacji wystąpił blok AV trzeciego stopnia?	Nie
	Tak → Wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia, do momentu ustąpienia objawów.
Czy pod koniec okresu monitorowania zostało spełnione którekolwiek z poniższych kryteriów?	
☐ Częstość rytmu serca <45 uderzeń na minutę u osób dorosłych, <55 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych lub <60 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do <12 lat.	Nie
☐ Obecność w EKG nowo rozpoznanego bloku AV stopnia co najmniej II lub odstęp QTc wynosi ≥ 500 ms.	Tak → Wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia, do momentu ustąpienia objawów.
☐ Czy pod koniec okresu monitorowania częstość rytmu serca osiągnęła najmniejszą wartość od chwili podania pierwszej dawki produktu leczniczego?	Nie
	Tak → Wydłużyć okres monitorowania o co najmniej 2 godziny aż do momentu, gdy częstość rytmu serca wzrośnie.

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki produktu jest zakończone.

Zalecane postępowanie z pacjentami przyjmującymi produkt leczniczy Gaxenim

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

Przed rozpoczęciem leczenia	
☐	Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w klasyfikacji Child-Pugh). Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym 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 lub opiekunów), że produkt leczniczy 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.
☐	Produkt leczniczy ma działanie teratogenne. Należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym (w tym także u nastoletnich dziewcząt) przed rozpoczęciem leczenia oraz powtarzać wykonanie testu ciążowego w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia.
☐	Przekazać wszystkim pacjentkom, ich rodzicom lub opiekunom Kartę przypominającą dla pacjentki dotyczącą ciąży.
☐	Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców lub opiekunów) o konieczności unikania zajścia w ciążę i stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia jak i przez 2 miesiące po jego zakończeniu. Porady tej należy udzielić w oparciu o Kartę przypominającą dla pacjentki dotyczącą ciąży.
☐	Produkt leczniczy 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 u pacjentów z którymkolwiek z tych zaburzeń.
☐	Opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z ciężkim, aktywnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.
☐	Unikać jednoczesnego stosowania leków przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub immunosupresyjnych ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych produktów 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 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.
☐	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

	przeciwnie 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 zostać skierowany do dermatologa w przypadku zaobserwowania podejrzanych zmian, potencjalnie sugerujących raka podstawnomórkowego (BCC) lub inne nowotwory skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla.
☐	Przekazać pacjentom, ich rodzicom lub opiekunom Przewodnik dla pacjenta.

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 u pacjentów, u których wystąpi obrzęk plamki żółtej. Wznović leczenie wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.
☐	Zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia i przez okres do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym. - 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. - Bezzwłocznie 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 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 należy odstawić u pacjentów z zakażeniem wirusem <i>herpes</i> w obrębie OUN i z zakażeniami. Leczenie produktem należy wstrzymać u pacjentów z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych i przeprowadzić staranną konsultację ze specjalistą przed wznowieniem leczenia. - Pouczyć pacjentów, że podczas leczenia produktem 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 do czasu wykluczenia PML. Jeśli PML zostanie potwierdzona, leczenie produktem 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 i dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka przed każdym kolejnym wznowieniem leczenia.
☐	Należy okresowo wykonywać badanie pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia, w 3. miesiącu, a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia oraz przerwać leczenie produktem leczniczym, 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. - 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 (ALP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby. - Zakończyć podawanie produktu leczniczego, 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. Wznówić leczenie produktem leczniczym 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 po potwierdzeniu istotnego uszkodzenia wątroby. Po normalizacji stężeń w surowicy (w tym w sytuacji odkrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby) leczenie produktem leczniczym można wznowić, jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka wypadnie korzystnie dla pacjenta.
☐	Podczas leczenia kobiety nie mogą zająć w ciążę. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie. Podawanie produktu leczniczego należy przerwać na 2 miesiące przed próbą zajścia w ciążę, uwzględniając możliwy nawrót aktywności choroby po przerwaniu leczenia. Należy wykonać badanie ultrasonograficzne i udzielić pacjentce porady medycznej dotyczącej szkodliwego wpływu produktu leczniczego na płód.
☐	Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców lub 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 lub opiekunów) o poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego.
☐	Aby pomóc określić wpływ ekspozycji na produkt leczniczy u kobiet w ciąży z SM, zachęca się lekarzy, aby zgłaszali przypadki ciężarnych pacjentek, które mogły być narażone na działanie produktu leczniczego 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 lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (dane kontaktowe znajdują się na końcu dokumentu).
☐	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 i ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta przed każdym kolejnym wznowieniem leczenia.

Podsumowanie zaleceń dotyczących dzieci i młodzieży przed rozpoczęciem i podczas leczenia

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.
- ☐ 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 z 0,25 mg na 0,5 mg raz na dobę (u dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych), zatwierdzona dawka produktu leczniczego to 0,25 mg raz na dobę u pacjentów ważących ≤ 40 kg oraz 0,5 mg raz na dobę u pacjentów ważących > 40 kg).
- ☐ Należy podkreślić znaczenie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, zwłaszcza w odniesieniu do przerwania leczenia i konieczności powtórzenia procedury monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki.
- ☐ Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji i lęku.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz2.ezdrowie.gov.pl/>

lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Bausch Health Poland Sp. z o.o.

tel.: +48 17 86 55 100 lub +48 22 62 72 888

e-mail: dzialania.niepozadane@bauschhealth.com

strona internetowa: <https://bauschhealthpoland.pl/>