

OPĚTOVNÉ ZAHÁJENÍ LÉČBY PO OČKOVÁNÍ

Následující kroky jsou důležité při znovuzahájení léčby přípravkem GILENYA*



Léčbu je po jejím přerušení třeba opět zahájit monitorizací pacienta po podání první dávky.



Informujte pacienta, že očkování živými atenuovanými vakcínami může zvýšit riziko rozvoje infekce a měl by se ho vyvarovat.



V případě, že se u pacienta projeví závažná, aktivní infekce, je třeba s opětovným zahájením léčby přípravkem GILENYA* vyčkat až do chvíle, kdy se pacient uzdraví.

Při hodnocení přínosů a rizik přerušení léčby ve srovnání s možným snížením účinnosti očkování je třeba zvážit informace z doporučení v SPC a rozhodnout na základě klinického úsudku.



Zkrácená informace • GILENYA 0,25 mg tvrdé tobolky, GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky • **Stožení:** Jedna tobolka obsahuje fingolimodum 0,25 mg nebo 0,5 mg (ve formě hydrochloridu). **Indikace:** Přípravek je indikován jako léčba modifikující průběh onemocnění u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy (RR RS) u následujících skupin dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších: u pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes úplnou a odpovídající terapii nejméně jedním chorobu modifikujícím lékem nebo u pacientů s rychle progresující závažnou RR RS definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancující lézí na MRI mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením MRI. **Dávkování:** U dospělých jedna 0,5 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně. U pediatrických pacientů (ve věku 10 let a starších) závisí dávka na tělesné hmotnosti - jedna 0,25 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně (hmotnost ≤40 kg) nebo jedna 0,5 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně (hmotnost >40 kg). **Kontraindikace:** Známy syndrom imunodeficiency. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (i těch, kteří jsou v současné době na immunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi). Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). Znamé aktivní maligní onemocnění. Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). Pacienti, kteří měli během předchozích 6 měsíců infarkt myokardu (IM), nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu/transitorní ischemickou ataku (TIA), srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci), srdeční selhání 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 ≥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. **Zvláštní upozornění/varování:** Všichni pacienti musí mít provedeno EKG vyšetření a změřen krevní tlak před a 6 hodin po podání první dávky. Stejně preventivní opatření jako při podání první dávky je doporučeno při přechodu z denní dávky 0,25 mg na dávku 0,5 mg. Všichni pacienti by měli být monitorováni s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie po dobu 6 hodin s měřením srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Pokud by pacient během monitorování po první dávce vyžadoval farmakologickou intervenci, je nutné zajistit monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a je nutno po podání druhé dávky přípravku opakovat monitorování. Je doporučeno totéž monitorování jako po podání první dávky při zahájení léčby, pokud je léčba přerušena: na 1 den nebo více během prvních 2 týdnů léčby, na více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby, na více než 2 týdny po jednom měsíci léčby. Během léčby je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz, po třech měsících a poté nejméně jedenkrát ročně. Je-li absolutní počet lymfocytů <0,2x10⁹/l, je třeba léčbu až do zotavení přerušit. U pacientů bez protilátek proti VZV je před zahájením léčby doporučena vakcinace. * Během léčby se vyskytly závažné, život ohrožující a někdy i smrtelné případy encefalitidy, meningitidy nebo meningoencefalitidy způsobené herpes simplex virem a VZV. Při výskytu těchto infekcí je nutné léčbu přerušit a zahájit příslušnou terapii. * Po uvedení na trh byly hlášeny izolované případy kryptokokové meningitidy. Pokud se potvrdí diagnóza kryptokokové meningitidy, fingolimod má být vysazen a má být zahájena vhodná léčba. Makulární edém byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg. Po 3 - 4 měsících od zahájení léčby se doporučuje provést oční vyšetření. Je doporučeno monitorovat sérové hladiny jaterních transamináz a bilirubinu před zahájením léčby a dále v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci terapie a pravidelně poté do uplynutí 2 měsíců od ukončení léčby. * Při zvýšení jaterních transamináz nad 3násobek ale pod 5násobek ULN bez zvýšení bilirubinu a bez klinických příznaků, má být zahájeno častější sledování včetně sledování hodnot bilirubinu a alkalické fosfatázy (ALP). Při zvýšení na 5násobek ULN či na 3násobek ULN společně se zvýšením sérového bilirubinu, je nutné léčbu přerušit. Byly hlášeny případy akutního selhání jater či klinicky významné poškození jater. * Při převážení z jiných chorob modifikujících léků na přípravek Gilyena je nutné zvážit eliminační poločas a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním účinkům na imunitu za současně minimalizace rizika reaktivity choroby. V klinických studiích i během postmarketingového sledování byly hlášeny vzácné případy posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud existuje podezření na PRES, je nutné léčbu přerušit. U pacientů byl hlášen karcinom bazálních buněk. Pozornost vůči kožním lézím je zcela namístě a při zahájení léčby, nejdříve po roce od zahájení a dále v ročních intervalech se doporučuje vyhodnocení stavu pokožky ošetřujícími lékaři s ohledem na klinický stav. V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh se vyskytly případy lymfomu. V případě podezření na lymfom by měla být léčba přípravkem Gilyena přerušena. Po uvedení na trh byla hlášena při léčbě fingolimodem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Před zahájením léčby fingolimodem je nutné mít k dispozici MRI sken (ne starší 3 měsíců) jako referenci. Pokud je podezření na PML, musí být MRI provedeno neprodleně k diagnostickým účelům a léčba fingolimodem musí být přerušena do vyloučení diagnózy PML. U pacientů byly hlášeny vzácné případy tumoraktálních lézí se vztahem k relapsu RS. Po uvedení na trh byly po přerušení léčby fingolimodem u některých pacientů vzácně pozorovány závažné exacerbace onemocnění. V souvislosti s léčbou fingolimodem byly hlášeny infekce humánním papilomavirem (HPV), včetně papilomu, dysplazie, tvorby bradavic a karcinomu souvisejícího s HPV. Vzhledem k immunosupresivním vlastnostem fingolimodu je při zohlednění očkovacích doporučení vhodné před zahájením léčby fingolimodem zvážit vakcinaci proti HPV. Jako standardní opatření se doporučuje pravidelné vyšetření, včetně PAP testu. **Interakce:** Antineoplastická, immunosupresivní nebo imunomodulační léčba by neměla být současně s přípravkem Gilyena podávána vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Během léčby přípravkem Gilyena a až dva měsíce po ní může být vakcinace méně účinná. Použití živých oslabených vakcín může vést k riziku infekcí a je třeba se mu vyhnout. U pacientů léčených betablokatory nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci, jako například antiarytmika třídy Ia a III, blokátory kalciových kanálů (jako ivabradin, verapamil nebo diltiazem), digoxin, inhibitory cholinesterázy nebo pilokarpin, nesmí být zahájena léčba přípravkem Gilyena. Měla by být zvážena potenciální rizika a přínosy zahájení léčby fingolimodem u pacientů, kteří jsou již léčeni látkami snižujícími srdeční frekvenci. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteáze, azolová antimykotika, některé makrolidy jako například klarithromycin nebo telithromycin). **Těhotenství a kojení:** Během léčby by pacientka neměla otěhotnět a doporučuje se aktivní antikoncepce. Pokud žena otěhotní v průběhu užívání přípravku Gilyena, doporučuje se léčbu přerušit. S ohledem na možnost závažných nežádoucích účinků fingolimodu na kojené děti by neměly ženy léčené přípravkem Gilyena kojit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Chřipka, sinusitida, bolest hlavy, kašel, průjem, bolest zad, zvýšení jaterních enzymů (ALT, GGT, AST). Časté: Karcinom bazálních buněk, infekce herpetickým virem, bronchitida, gastroenteritida, tinea, lymfopenie, leukopenie, deprese, závrať, migréna, rozmazané vidění, bradykardie, atrioventrikulární blokáda, hypertenze, dušnost, ekzém, alopecie, svědění, myalgie, artralgie, astenie, zvýšení triglyceridů v krvi, snížení tělesné hmotnosti. U pacientů léčených fingolimodem byly v souvislosti s infekcí hlášeny velmi vzácné fatální případy hemofagocytárního syndromu. * **Není známo:** Akutní jaterní selhání. * **Podmínky uchování:** Neuchovávat při teplotě nad 25°C. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Gilyena 0,25 mg: PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 28 tvrdých tobolek nebo 7x1 tvrdou tobolku. Gilyena 0,5 mg: PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 7, 28 nebo 98 tvrdých tobolek nebo vícenásobná balení obsahující 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek nebo PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v balení obsahujícím 7x1 tvrdou tobolku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/11/677/001-006. **Datum registrace:** 17.03.2011. **Datum poslední revize textu SPC:** 8.7.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC Gilyena. 2. Kappos K, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. Neurology 2015;84:872-879.

OČKOVÁNÍ U PACIENTŮ UŽÍVAJÍCÍCH PŘÍPRAVEK GILENYA®

DOPORUČENÍ TÝKAJÍCÍ SE OČKOVÁNÍ UVEDENÉ V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU GILENYA®¹

Před zahájením léčby přípravkem GILENYA*

U pacientů bez protilátek proti varicella zoster viru je doporučena před zahájením léčby úplná vakcinace varicellovou vakcínou, přičemž zahájení léčby má být odloženo o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace.

V průběhu léčby přípravkem GILENYA*

Během léčby přípravkem GILENYA* a až dva měsíce po ní může být vakcinace méně účinná. Při přerušení léčby přípravkem GILENYA* kvůli očkování je třeba zvážit možný návrat aktivity onemocnění.

Je nutné se vyvarovat vakcinace živými oslabenými vakcínami, pokud pacienti užívají přípravek GILENYA*, a po dobu 2 měsíců od ukončení léčby.



Ve studii s pacienty s RS léčenými fingolimodem, kterým byly podány inaktivované vakcíny, došlo ve většině případů k navození imunitní odpovědi, a to jak u očkování vakcínou proti chřipce, tak i při přeočkování proti tetanu.²

Klinická studie	Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie zaměřená na vakcinaci u pacientů léčených fingolimodem s roztroušenou sklerózou
Publikováno v	<i>Neurology, 2015</i>
Autoři	Ludwig Kappos, MD, et al
Primární cílový ukazatel	Vliv fingolimodu na imunitní odpověď u očkování vakcínou proti chřipce (odpověď závislá na T-buňkách, inaktivovaná vakcína) či přeočkování proti tetanu pomocí tetanového toxoidu
Výsledky v oblasti séroprotektce (% pacientů)	
Vakcína proti chřipce* (víry typu A)	Po 6 týdnech dosáhlo 2násobného zvýšení titru protilátek proti chřipce 74 % pacientů léčených fingolimodem, ke 4násobnému zvýšení titru protilátek pak došlo u 43 % pacientů .
Vakcína proti tetanu*	Po 6 týdnech dosáhlo 4násobného zvýšení titru protilátek proti tetanu 38 % pacientů léčených fingolimodem. U >90 % pacientů byla navozena séroprotektce proti tetanu.
Závěr studie	U většiny pacientů došlo k navození imunitní odpovědi a splnění kritérií indukující séroprotektci. Míra odpovědi však byla snížena ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

Rizika spojená s užíváním přípravku GILENYA® během očkování

Pokračování v léčbě přípravkem GILENYA® může být spojeno s nižším účinkem vakcíny.

Přerušování léčby přípravkem GILENYA® snižuje riziko nižšího účinku vakcíny.

Rozhodnutí o přerušování léčby a o očkování by mělo být provedeno v návaznosti na individuální posouzení přínosů a rizik u každého pacienta.

U každého pacienta je třeba zhodnotit:

- Aktivitu onemocnění
- Riziko vystavení nákaze COVID-19
- Komorbidity

Ve chvíli, kdy je dostupné nové očkování, a to včetně očkování proti COVID-19, věnujte, prosím, pozornost informacím v aktuální verzi Souhrnu údajů o přípravku GILENYA® nebo kontaktujte zástupce medicínského oddělení společnosti Novartis.

TT – Tetanový toxoid

* Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která byla vedena ke zhodnocení farmakodynamických parametrů účinku souběžného užívání přípravku GILENYA® a podávání vakcíny proti chřipce a vakcíny proti tetanu (TT). Celkem se studii účastnilo 138 účastníků (95 přípravku GILENYA® a 43 placebo) a studii dokončilo 136 účastníků. V 6. týdnu byla účastníkům aplikována vakcína proti chřipce a přeočkování proti tetanu. Změřila se výchozí hladina protilátek a poté se změřila hladina protilátek po 3 týdnech a 6 týdnech.

† Zkoumané kmeny chřipky byly California, Brisbane a Perth.

‡ Séroprotektce byla ve stejné míře dosažena i u placebo skupiny.

V případě očkování zvažte následující doporučení, která vychází z výsledků uvedené klinické studie a Souhrnu údajů o přípravku GILENYA®.^{1,2}

Během léčby přípravkem GILENYA®

Inaktivované vakcíny

Možnost č. 1: očkování bez přerušování léčby

Riziko infekce	Účinnost vakcíny	Kontrola onemocnění
✓ Bez rizika	? Možné snížení	✓ Bez rizika
Kontinuální léčba přípravkem GILENYA®		

Možnost č. 2: očkování s přerušováním léčby

Riziko infekce	Účinnost vakcíny	Kontrola onemocnění
✓ Bez rizika	✓ Plný účinek	! Potenciální riziko

Živé atenuované vakcíny

Očkování možné pouze v případě přerušování léčby

Riziko infekce	Účinnost vakcíny	Kontrola onemocnění
↘ Nízké	✓ Plný účinek	! Potenciální riziko