



Kontrolna lista za lekare

koji propisuju lek Gilenya[®]
(fingolimod) ▼

Važne činjenice prilikom izbora pacijenata za terapiju lekom Gilenya® (fingolimod)

Fingolimod se primenjuje kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (10 godina i stariji) za lečenje visoko aktivne relapsirajuće remitentne multiple skleroze (RRMS)*. Iako mnogi pacijenti mogu da budu pogodni za terapiju, u tekstu koji sledi, fokus će biti na pacijentima kod kojih je lek Gilenya kontraindikovano ili se ne preporučuje.

Važne činjenice za početak lečenja:

Fingolimod izaziva prolazno smanjenje srčane frekvence i može dovesti do odlaganja u atrioventrikularnom (AV) sprovođenju nakon uvođenja terapije. Sve pacijente treba pratiti najmanje 6 sati pošto se započne ova terapija. U nastavku teksta sledi kratak pregled zahteva povezanih sa praćenjem pacijenata. Za dodatne informacije pogledajte stranu 4.

Odgovarajuće:

Odgovarajući odrasli i pedijatrijski pacijenti (10 godina ili stariji) sa visoko aktivnom RRMS koji nisu postigli odgovor na potpuni i odgovarajući režim lečenja barem jednom terapijom koja modifikuje tok bolesti, kao i pacijenti sa teškim oblikom RRMS* koji brzo napreduje.

Kontraindikacije

Sindrom imunodeficiencije, pacijenti sa povećanim rizikom od oportunističkih infekcija (uključujući imunokompromitovane pacijente), teške aktivne infekcije, aktivne hronične infekcije, aktivni maligniteti, teško oštećenje funkcije jetre, ozbiljne srčane aritmije koje zahtevaju lečenje antiaritmikima klase Ia ili klase III, pacijenti sa AV blokom II stepena Mobitz tip II ili AV blokom III stepena ili sa sindromom bolesnog sinusa (ako nemaju pejsmejker), pacijenti sa početnim QTc intervalom od ≥ 500 msec, pacijenti koji su u prethodnih 6 meseci imali infarkt miokarda, nestabilnu anginu pektoris, moždani udar/tranzitorni ishemijski atak, dekompenzovanu srčanu insuficijenciju ili srčanu insuficijenciju stepena III/IV prema NYHA klasifikaciji, trudnice, žene u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje) koje ne koriste efikasne mere kontracepcije, kao i pacijenti preosetljivi na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci leka.

Kod sledećih pacijenata ne treba primenjivati lek Gilenya

- Dojilje

Ne preporučuje se:

Razmotriti samo nakon analize odnosa koristi i rizika i konsultacija sa kardiologom

Sinoatrijalni srčani blok, simptomatska bradikardija ili rekurentna sinkopa u anamnezi, značajno produženje QT-intervalat[†], srčani zastoj, nekontrolisana hipertenzija ili teška apneja u snu u anamnezi.

- ▶ **Preporučuje se produženo praćenje barem preko noći**
- ▶ **Konsultujte se sa kardiologom oko odgovarajućeg praćenja prve doze**

Uzimanje beta blokatora, blokatora kalcijumskih kanala[‡] koji smanjuju srčanu frekvencu ili drugih lekova za koje se zna da snižavaju srčanu frekvencu[§].

- ▶ **Konsultujte se sa kardiologom oko prelaska na lekove koji ne smanjuju srčanu frekvencu**
- ▶ **Ako nije moguće promeniti lekove, produžiti praćenje barem tokom prve noći**

*Lek Gilenya je indikovano kao monoterapija koja utiče na tok bolesti kod visoko aktivne relapsirajuće remitentne multiple skleroze za sledeće grupe odraslih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata uzrasta 10 godina i starijih:

• Pacijenti sa visoko aktivnom bolešću, uprkos potpunom i adekvatnom vođenju terapije najmanje jednom terapijom koja modifikuje tok bolesti ili

• Pacijenti kod kojih se brzo razvija teška relapsirajuća remitentna multipla skleroza koja se definiše sa dva ili više onesposobljavajućih relapsa tokom jedne godine, ili jednom ili više lezija koje pojačano vezuju gadolinijum na MR snimku mozga, ili značajan porast broja T2 lezija u poređenju sa prethodnom skorašnjom MR.

[†]QTc >470 msec (odrasle žene), >460 msec (devojčice uzrasta 10 godina i starije) ili >450 msec (odrasli muškarci i dečaci uzrasta 10 godina i stariji).

[‡]Uključuje verapamil ili diltiazem.

[§]Uključuje antiaritmike klase Ia i klase III, ivabradin, digoksin, inhibitori acetilholinesteraze ili pilokarpin.

Preporučeni koraci vođenja pacijenata koji su na terapiji lekom Gilenya

Kontrolna lista i šema koje slede treba da pomognu u vođenju pacijenata koji su na terapiji lekom Gilenya. Navedeni su ključni koraci i preporuke važne na početku, tokom ili nakon prekida terapije.

Pre početka terapije

- Terapija fingolimodom se ne preporučuje kod sledećih pacijenata, osim ako očekivana korist premašuje potencijalne rizike:
 - Pacijenti sa sinoatrijalnim srčanim blokom, simptomatskom bradikardijom ili rekurentnom sinkopom u anamnezi, značajnim produženjem QT-intervalu*, srčanim zastojem, nekontrolisanom hipertenzijom ili ozbiljnom apnejom u snu u anamnezi
 - Potražite savet kardiologa u vezi sa najpogodnijim načinom praćenja na početku terapije; preporučuje se produženo praćenje barem tokom noći
 - Pacijenti koji su istovremeno na terapiji betablokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala koji usporavaju srčanu frekvencu (npr. verapamil ili diltiazem) ili drugim lekovima koji mogu usporiti srčanu frekvencu (npr. ivabradin, digoksin, antiholinesterazni lekovi ili pilokarpin)
 - Potražite savet kardiologa u vezi sa prelaskom na lekove koji ne usporavaju srčanu frekvencu pre početka terapije.
 - Ako se upotreba lekova koji snižavaju srčanu frekvencu ne može prekinuti, potražite savet kardiologa u vezi sa najpogodnijim načinom praćenja na početku terapije. Preporučeno je produženo praćenje barem tokom noći.
- Kod pedijatrijskih pacijenata, procenite Tanner fazu, izmerite visinu i težinu i razmotrite kompletan raspored vakcinacije, u skladu sa protokolom.
- Proverite da pacijenti ne uzimaju istovremeno antiaritmike klase Ia ili klase III
- Uradite početni elektrokardiogram (EKG) i izmerite krvni pritisak (KP)
- Izbegavajte istovremenu primenu antineoplastičnih lekova, imunomodulatora ili imunosupresiva zbog rizika od aditivnih efekata na imunski sistem. Iz istog razloga, odluka o primeni produžene istovremene terapije kortikosteroidima treba da bude doneta tek nakon pažljivog razmatranja
- Obezbedite nov (ne stariji od 6 meseci) nalaz vrednosti transaminaza i bilirubina
- Obezbedite nov (ne stariji od 6 meseci ili nakon prekida prethodne terapije) nalaz kompletne krvne slike
- Obavestite pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/osobe koje se brinu o njima) da je lek Gilenya kontraindikovano u trudnoći i kod žena koje ne koriste efikasnu kontracepciju.
- Lek Gilenya je teratogen. Potvrdite negativan rezultat testa na trudnoću kod žena u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje) pre započinjanja terapije. Testiranje na trudnoću treba ponavljati u odgovarajućim vremenskim razmacima tokom terapije.
- Obavestite pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/osobe koje se brinu o njima) o ozbiljnim rizicima leka Gilenya po plod.
- Obezbedite svim pacijentkinjama, roditeljima (ili pravnim zastupnicima) i osobama koje se brinu o pacijentkinjama Karticu za pacijentkinje sa podsetnikom o trudnoći.
- Posavetujte pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/osobe koje se brinu o njima), da izbegavaju da zatrudne i da koriste efikasne metode kontracepcije tokom terapije, kao i 2 meseca nakon prekida terapije. Savetovanje treba da bude olakšano podelom Kartice za pacijentkinje sa podsetnikom o trudnoći
- Odložite započinjanje terapije kod pacijenata sa teškom aktivnom infekcijom, dok se infekcija ne izleči.
- Nakon stavljanja leka u promet zabeležena je infekcija humanim papiloma virusom (HPV), uključujući papilom, displaziju, bradavice i karcinom povezan sa HPV-om. Preporučuje se provera na karcinom (uključujući Papa test) i vakcinacija za karcinome povezane sa HPV-om kod pacijenata, u skladu sa protokolom.
- Proverite status antitela na varicela zoster virus (VZV) kod pacijenata koji nemaju potvrdu lekara da su preležali varicelu ili koji nemaju vakcinalni karton sa podatkom da su vakcinisani protiv varicele. Ukoliko je status negativan, preporučuje se kompletan postupak vakcinacije protiv varicele i odlaganje početka terapije za mesec dana kako bi se ispoljio potpuni efekat vakcinacije.
- Obavite oftalmološki pregled kod pacijenata sa uveitisom ili dijabetes melitusom u anamnezi.
- Obavite dermatološki pregled. Pacijenta treba uputiti dermatologu u slučaju uočavanja sumnjivih lezija koje bi mogle ukazati na karcinom bazalnih ćelija ili druge kožne neoplazme (uključujući maligni melanom, karcinom skvamoznih ćelija, Kapošijev sarkom i karcinom Merkelovih ćelija).
- Dajte pacijentkinjama, roditeljima (ili pravnim zastupnicima) i osobama koje se brinu o pacijentkinjama Karticu za pacijentkinje sa podsetnikom o trudnoći.

*QTc >470 msec (odrasle žene), >460 msec (devojčice uzrasta 10 godina i starije) ili >450 msec (odrasli muškarci i dečaci uzrasta 10 godina i stariji).

Algoritam za početak terapije

Svi pacijenti, uključujući pedijatrijske pacijente, se moraju pratiti najmanje 6 sati na početku terapije, kako je opisano u algoritmu u nastavku.

Ovu proceduru treba slediti i kod pedijatrijskih pacijenata kada pređu sa doze od 0,25 mg na 0,5 mg leka Gilenya jednom dnevno*

Proceduru treba slediti i kod ponovnog započinjanja terapije ako se terapija lekom Gilenya prekine na

- 1 dan ili duže tokom prve dve nedelje terapije
- više od 7 dana tokom 3. i 4. nedelje
- više od 2 nedelje nakon prvog meseca terapije

Pored toga, kod pacijenata kod kojih se lek Gilenya ne preporučuje (videti stranu 2), potrebno je potražiti

savet kardiologa u vezi sa odgovarajućim merama praćenja. Za ovu grupu je preporučeno praćenje barem preko noći.

Pratiti najmanje 6 sati

- Uradite početni EKG i izmerite krvni pritisak
- Pratite pacijenta najmanje 6 sati kako biste uočili znake i simptome bradikardije, uz merenje pulsa i krvnog pritiska na svakih sat vremena. Ako pacijent ima simptome, nastaviti praćenje do poboljšanja stanja
 - Tokom celokupnog šestočasovnog perioda preporučuje se kontinuirani (u realnom vremenu) EKG
- Uradite EKG nakon 6 sati

Da li je pacijentu bila potrebna farmakološka intervencija u bilo kom trenutku tokom perioda praćenja?



▶ DA

Praćenje tokom noći u zdravstvenoj ustanovi. Praćenje kao kod prve doze treba ponoviti nakon druge doze fingolimoda.

Da li se AV blok trećeg stepena dogodio u bilo kom trenutku tokom perioda praćenja?



▶ DA

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

Da li je na kraju perioda praćenja ispunjen bilo koji od sledećih kriterijuma?

Srčana frekvenca <45 otkucaja/min, <55 otkucaja/min kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ≥12 godina ili <60 otkucaja/min kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do <12 godina

EKG pokazuje novonastali AV blok drugog ili višeg stepena ili QTc interval ≥500 msec



▶ DA

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

Da li je na kraju perioda praćenja srčana frekvenca najniža otkako je primenjena prva doza leka?



▶ DA

Produžite praćenje za najmanje 2 sata i dok se srčana frekvenca ne poveća.

Praćenje prve doze je završeno

EKG=elektrokardiogram; QTc=QT interval korigovan za srčanu frekvencu.

*Za pedijatrijske pacijente (10 godina i starije), odobrena doza leka Gilenya je 0,25 mg jednom dnevno za pacijente telesne mase ≤40 kg, odnosno 0,5 mg dnevno za pacijente telesne mase >40 kg.

Tokom terapije

- Treba razmotriti kompletan oftalmološki pregled:
 - 3-4 meseca nakon početka terapije radi ranog otkrivanja oštećenja vida zbog edema makule izazvanog lekom
 - Tokom terapije kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili uveitisom u anamnezi
- Savetujte pacijente da odmah prijave znake i simptome infekcije lekaru koji im propisuje lek tokom i do 2 meseca nakon prestanka terapije lekom Gilenya
 - Treba sprovesti brzu dijagnostičku procenu pacijenata sa znacima i simptomima koji ukazuju na encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis i ukoliko se postavi dijagnoza, započnite odgovarajuće lečenje
 - Tokom terapije lekom Gilenya zabeleženi su ozbiljni, životno ugrožavajući a ponekad i sa smrtnim ishodom slučajevi encefalitisa, meningitisa ili meningoencefalitisa izazvani herpes simpleks virusom (HSV) i varicella zoster virusom (VZV)
 - Zabeleženi su slučajevi kriptokoknog meningitisa (ponekad sa smrtnim ishodom) posle približno 2-3 godine terapije, iako tačna povezanost sa dužinom trajanja terapije nije poznata
 - Treba biti oprezan u slučaju kliničkih simptoma ili nalaza magnetne rezonance koji ukazuju na progresivnu multifoklnu leukoencefalopatiju (PML). Ukoliko se sumnja na PML, terapija fingolimodom treba da se obustavi dok se PML ne isključi kao moguća dijagnoza
 - Slučajevi PML su se javljali posle približno 2-3 godine monoterapije, mada tačna povezanost sa dužinom trajanja terapije nije poznata
 - Obustavite terapiju tokom ozbiljnih infekcija.
- Proverite kompletnu krvnu sliku periodično tokom terapije, posle tri meseca i najmanje jednom godišnje nakon toga i prekinite terapiju ako broj limfocita bude $<0,2 \times 10^9/L^*$
- Prijavljeni su slučajevi akutne insuficijencije jetre koji su zahtevali transplantaciju jetre i slučajevi klinički značajnog oštećenja jetre
 - Ako nema kliničkih simptoma:
 - Proverite transaminaze jetre i bilirubin u serumu u 1., 3., 6., 9. i 12. mesecu ove terapije, i periodično nakon toga, do 2 meseca od obustave terapije lekom Gilenya.
 - Ako su vrednosti transaminaza veće od trostruke ali manje od petostruke vrednosti gornje granice normalnih vrednosti bez povećanja serumskog bilirubina, potrebno je uvesti češća merjenja serumskog bilirubina i alkalne fosfataze da bi se utvrdilo da li se javljaju dalja povećanja i da li postoji alternativna etiologija disfunkcije jetre
 - Ako su vrednosti transaminaza jetre najmanje 5 puta više od gornje granice normalnih vrednosti ili najmanje 3 puta više od gornje granice normalnih vrednosti uz bilo kakvo povećanje serumskog bilirubina, terapiju lekom Gilenya treba obustaviti. Potrebno je nastaviti praćenje funkcije jetre. Ako se vrednosti u serumu vrate na normalu (uključujući i to da je alternativni uzrok poremećaja funkcije jetre otkriven), terapija lekom Gilenya može ponovo da se započne na osnovu pažljive procene koristi i rizika za pacijenta*.
- Žene ne smeju da ostanu u drugom stanju dok su na ovoj terapiji. U slučaju trudnoće, terapiju treba prekinuti. Potrebno je dati medicinski savet u vezi sa rizikom od štetnih efekata na fetus koji su povezani sa lečenjem i treba uraditi pregled ultrazvukom. Terapiju lekom Gilenya treba prekinuti 2 meseca pre planiranja trudnoće i treba razmotriti mogućnost povratka bolesti posle prekida terapije.
- Posavetujte pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/osobe koje se brinu o njima), da moraju da koriste efikasne metode kontracepcije tokom terapije, kao i 2 meseca nakon prekida terapije. Testovi na trudnoću se moraju ponavljati u odgovarajućim vremenskim razmacima. Pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/pravne zastupnike/osobe koje se brinu o njima) moraju biti redovno informisane o ozbiljnim rizicima leka Gilenya po fetus.
- Obezbedite pacijentkinjama u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje), njihovim roditeljima (ili pravnim zastupnicima) i starateljima, redovno savetovanje koje će biti olakšano podelom Kartica za pacijentkinje sa podsetnikom o trudnoći..
- Kako bi se utvrdili efekti izlaganja leku Gilenya kod trudnica sa MS, lekari se podstiču da prijave trudne pacijentkinje koje su možda bile izložene leku Gilenya u bilo kom trenutku tokom trudnoće (od 8. nedelje pre poslednje menstruacije pa nadalje) kompaniji Novartis kako bi se omogućilo praćenje ovih pacijenata putem Programa intenzivnog praćenja ishoda trudnoće (engl. *Pregnancy Outcomes Intensive Monitoring Program, PRIM*). Lekari takođe mogu prijaviti trudnicu sa MS koju oni vode u Registar trudnica na terapiji lekom Gilenya.
- Preporučuje se oprez radi uočavanja mogućeg karcinoma bazalnih ćelija i drugih kožnih neoplazmi uz preporuku da se koža pregleda svakih 6-12 meseci i upućivanje dermatologu ukoliko se uoče sumnjive lezije
 - Upozorite pacijente da se ne izlažu sunčevoj svetlosti bez zaštite
 - Pobrinite se da pacijenti ne primaju istovremenu fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA fotohemoterapiju.
- Lek Gilenya ima imunosupresivno dejstvo i može povećati rizik od razvoja limfoma (uključujući fungoidnu mikozu) i drugih maligniteta (posebno onih na koži), kao i ozbiljnih oportunističkih infekcija. Nadzor treba da uključuje obraćanje pažnje na kožne malignitete i fungoidnu mikozu. Pažljivo pratite pacijente tokom terapije, posebno one sa pratećim stanjima ili poznatim faktorima, poput prethodne imunosupresivne terapije. Prekinite lečenje u slučaju sumnje na rizik.
- Prijavljeni su slučajevi epileptičkih napada, uključujući *status epilepticus*. Preporučuje se opreznost radi uočavanja epileptičkih napada, naročito kod pacijenata sa postojećim oboljenjem ili sa epilepsijom u ličnoj ili porodičnoj anamnezi.
- Pratite pedijatrijske pacijente radi uočavanja znakova i simptoma depresije i anksioznosti.
- Svake godine ponovo procenite koristi terapije lekom Gilenya u odnosu na rizike za svakog pacijenta, naročito za pedijatrijske pacijente.

*Odobrena doza od 0,5 mg jednom dnevno (ili 0,25 mg jednom dnevno kod pedijatrijskih pacijenata [10 godina i starijih] telesne mase ≤ 40 kg) koju treba koristiti pri ponovnom započinjanju terapije jer drugi režimi doziranja nisu odobreni.

Nakon prekida terapije

- Ponovite postupak praćenja prve doze kao i kod započinjanja lečenja, ako se lečenje prekida na
 - 1 ili više dana tokom prve 2 nedelje terapije
 - više od 7 dana tokom 3. i 4. nedelje terapije
 - više od 2 nedelje nakon mesec dana terapije
- Savetujte pacijente da lekaru koji je propisao lek odmah prijave znake i simptome infekcije do 2 meseca nakon prestanka lečenja
 - Dajte uputstva pacijentima da obrate pažnju na znakove encefalitisa, meningitisa i meningoencefalitisa, kao i PML-a
- Informišite pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu (uključujući adolescentkinje i njihove roditelje/osobe koje se brinu o njima) da je potrebno koristiti efikasnu kontracepciju 2 meseca nakon prestanka terapije zbog ozbiljnog rizika leka Gilenya po fetus
- Posavetujte pacijentkinje koje su zbog planiranja trudnoće prekinule terapiju lekom Gilenya da bolest može da se aktivira
- Preporučuje se oprez zbog mogućnosti ozbiljnog pogoršanja bolesti nakon prekida terapije
 - U slučaju ozbiljnog pogoršanja simptoma, treba započeti odgovarajuću terapiju kako je propisano

Sažetak smernica posebno za pedijatrijske pacijente

- Razmotrite kompletan raspored vakcinacije pre početka terapije lekom Gilenya
- Obavestite pacijente i njihove roditelje/staratelje o imunosupresivnim dejstvima leka Gilenya
- Procenite fizički razvoj (Taner skala) i izmerite visinu i telesnu masu u skladu sa standardom nege
- Sprovodite kardiovaskularno praćenje
- Sprovedite praćenje prve doze pri uvođenju terapije usled rizika od bradikardije
- Ponovite praćenje prve doze kod pedijatrijskih pacijenata kada se doza promeni sa 0,25 mg na 0,5 mg leka Gilenya jednom dnevno*
- Naglasite značaj usklađivanja terapije sa pacijentima, naročito u pogledu prekida terapije i potrebe ponavljanja praćenja prve doze
- Pratite da li se kod pacijenata javljaju znaci i simptomi depresije i anksioznosti.
- Obezbedite smernice za praćenje epilepsije

*Za pedijatrijske pacijente (10 godina i starije), odobrena doza leka Gilenya je 0,25 mg jednom dnevno za pacijente telesne mase ≤40 kg, odnosno 0,5 mg dnevno za pacijente telesne mase >40 kg.

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjena dejstva ovog lijeka.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjena dejstva lijeka prijavite:

Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED)

- pomoću Obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka ili preko forme za online prijavu koju možete pronaći na web stranici www.cinmed.me u dijelu Farmakovigilanca/Kako prijaviti neželjeno dejstvo lijeka.

Popunjen obrazac za prijavu moguće je poslati:

- Poštom (ili lično) na adresu: Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore,

Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

- Telefonom: +382 (20) 310 280, +382 (20) 310 281, +382 (20) 310 580

- Faksom: +382 (20) 310 581

- Elektronskom poštom na adresu: nezeljenadejstva@cinmed.me

Dodatno, sumnju na neželjena dejstva možete da prijavite i nosiocu dozvole za lijek Piqray u Crnoj Gori (odgovornoj osobi za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima):

- „Novartis Pharma Services AG“ dio stranog društva, Podgorica

Ul. Svetlane Kane Radevic br 3, Podgorica

- fax. +382 20 244 045

- e-mail: montenegro.drugsafety@novartis.com

- online preko globalne internet stranice www.report.novartis.com

Za detaljnije uputstvo o lijeku GILENYA, molimo Vas da pogledate Sažetak karakteristika lijeka (SmPC).

U slučaju potrebe za dodatnim primjercima ovih materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lijek GILENYA -kompaniji Novartis, na iznad navedene kontakt podatke.