

# Kontrolna lista za lekara

Sažetak preporuka

**Gilenya®**  
0,25 mg i 0,5 mg tvrde kapsule (fingolimod)

 **NOVARTIS**

# 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)\*.

## 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.

## Zahtevi za praćenje

**Pacijente sa sledećim stanjima treba razmatrati za terapiju tek nakon analize odnosa korist–rizik i konsultacije sa kardiologom.**

Sinoatrijalni srčani blok, simptomatska bradikardija u anamnezi ili rekurentna sinkopa, značajno produžen QT interval<sup>†</sup>, srčani zastoj u anamnezi, nekontrolisana hipertenzija ili teška apneja u toku spavanja.

- Preporučuje se nadzor bar tokom cele noći.
- Potražiti savet kardiologa u vezi sa praćenjem nakon primene prve doze.

Pacijenti koji uzimaju beta blokatore, blokatore kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvencu<sup>‡</sup>, ili druge lekove za koje je poznato da smanjuju srčanu frekvencu<sup>§</sup>.

- Potražiti savet kardiologa u vezi sa mogućnošću prelaska na lekove koji ne smanjuju srčanu frekvencu.
- Ako promena terapije nije moguća, preporučuje se nadzor bar tokom cele noći.
- Osigurati da pacijent ne uzima istovremeno antiaritmike klase Ia ili klase III.

Iste mere opreza kao kod primene prve doze se preporučuju

kada pedijatrijski pacijenti prelaze sa dnevne doze od 0,25 mg na 0,5 mg leka Gilenya.

Isto praćenje kao kod prve doze se preporučuje pri ponovnom započinjanju terapije ako je lek Gilenya bio prekinut:

- Jedan ili više dana tokom prve dve nedelje terapije
- Duže od sedam dana tokom treće i četvrte nedelje terapije
- Duže od dve nedelje posle prvog meseca terapije

### Praćenje tokom najmanje 6 sati

- Izvršiti elektrokardiogram (EKG) i izmeriti krvni pritisak pre i 6 sati nakon prve doze leka
- Pacijente pratiti najmanje 6 sati zbog znakova i simptoma bradikardije uz merenje srčane frekvence i krvnog pritiska na jedan sat. Ako je pacijent simptomatski, nastaviti praćenje dok se simptomi ne povuku
- Preporučuje se kontinuirani (real-time) EKG monitoring tokom ovog perioda od 6 sati
- Izvršiti EKG u 6. satu nakon primene prve doze

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

- Ne
- Da

Produžiti praćenje najmanje tokom noći u medicinskoj ustanovi. Praćenje nakon prve doze treba ponoviti nakon druge doze leka Gilenya

Da li je došlo do AV bloka trećeg stepena u bilo kom trenutku tokom perioda praćenja?

- Ne
- Da

Produžiti praćenje najmanje tokom noći, dok se nalazi ne normalizuju

Na kraju perioda praćenja, da li se javilo nešto od sledećeg?

- Srčani ritam (HR) manji od 45 otkucaja u minuti (bpm) kod odraslih, manji od 55 bpm kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta  $\geq 12$  godina, ili manji od 60 bpm kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 10 do  $< 12$  godina
- EKG pokazuje novonastali AV blok drugog stepena ili višeg ili QTc interval  $\geq 500$  milisekundi

- No
- Yes

Produžiti praćenje najmanje tokom noći, dok se nalazi ne normalizuju

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

- No
- Yes

Produžite praćenje za najmanje 2 sata i dok se srčani ritam ne poveća

## Praćenje nakon prve doze je završeno.

BP = krvni pritisak; ECG = elektrokardiogram; HR = srčani ritam; QTc = QT interval korigovan prema srčanom ritmu;

Lek \*Gilenya je indikovana 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.

<sup>†</sup>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).

<sup>‡</sup>Uključuje verapamil ili diltiazem.

<sup>§</sup>Uključuje antiaritmike klase Ia i klase III, ivabradin, digoksin, inhibitori acetilholinesteraze ili pilokarpin.

# Preporučene akcije vođenja pacijenata koji su na terapiji lekom Gilenya®

Navedene su ključne bezbednosne procene i razmatranja pre, tokom i nakon prekida terapije

## Pre početka terapije

- 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
- Lek Gilenya se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C)
- 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, kao i o ozbiljnom riziku od leka Gilenya po fetus
- 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. 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, Kaposijev 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.

<sup>†</sup>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).

## Tokom terapije

- Preporučuje se oftalmološki pregled kod svih pacijenata:
  - 3–4 meseca nakon započinjanja terapije radi rane detekcije poremećaja vida usled edema makule izazvanog lekom
  - Prekinuti terapiju lekom Gilenya kod pacijenata kod kojih se razvije edem makule. Ponovno uvođenje terapije treba razmotriti tek nakon pažljive procene koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno
- 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
  - Gilenya se mora obustaviti kod pacijenata sa infekcijama CNS-a herpes virusom i kod pacijenata sa kriptokoknim meningitisom. Ponovno uvođenje terapije se može razmotriti samo uz pažljivu procenu u saradnji sa specijalistom
  - Pacijente treba informisati da tokom terapije lekom Gilenya ne smeju primati žive atenuisane vakcine, a da efikasnost drugih vakcina može biti smanjena
  - Gilenya se ne sme primenjivati kod pacijenata kod kojih se sumnja na progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) ili kod kojih je PML potvrđena
  - PML je najčešće zabeležena nakon dve ili više godina terapije fingolimodom
  - Pre započinjanja terapije fingolimodom, potrebno je obezbediti početni snimak magnetnom rezonancom (MRI), obično u roku od tri meseca. Godišnji MRI se može razmotriti kao deo povećane opreznosti, naročito kod pacijenata sa višestrukim faktorima rizika za PML
  - U slučaju sumnje na PML, neophodno je odmah obaviti dijagnostički MRI i obustaviti terapiju lekom Gilenya dok se PML ne isključi. Ako se PML potvrdi, terapija fingolimodom mora biti trajno obustavljena
  - Inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije (IRIS) je prijavljiv kod pacijenata koji su razvili PML tokom terapije modulatorima S1P receptora, uključujući fingolimod, i koji su potom obustavili terapiju. IRIS se obično javlja nedeljama do meseci nakon prekida terapije modulatorima S1P receptora. Treba preduzeti praćenje razvoja IRIS-a i odgovarajuće lečenje inflamacije
  - Ako se kod pacijenta razvije teška infekcija, treba razmotriti obustavu terapije lekom Gilenya i treba uzeti u obzir odnos korist-rizik pre ponovnog uvođenja terapije.
  - Simptomi kao što su povišena temperatura, simptomi slični gripu, glavobolja udružena sa ukočenim vratom, osetljivost na svetlost, mučnina, herpes zoster i/ili konfuzija ili epileptični napadi mogu biti simptomi meningitisa i/ili encefalitisa
- 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 merenja 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. Terapija lekom Gilenya može ponovo da se započne tek nakon 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
- 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).):
- Preporučuje se oprez radi uočavanja mogućeg karcinoma bazalnih ćelija i drugih kožnih neoplazmi (Kapošijev sarkom, maligni melanom, karcinom Merkelovih ćelija, karcinom skvamoznih ćelija) 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
  - Posavetujte pacijente da ne primaju istovremenu fototerapiju sa UV-B zračenjem ili PUVA fotohemoterapiju.
- Broj limfocita u perifernoj krvi treba pratiti pre i tokom terapije lekom Gilenya. Terapija lekom Gilenya može biti prekinuta ako je broj limfocita u krvi suviše nizak.
- Svake godine ponovo procenite koristi terapije lekom Gilenya u odnosu na rizike za svakog pacijenta

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

# Sažetak smernica posebno za pedijatrijske pacijente

Sva upozorenja i mere predostrožnosti, kao i praćenje kod odraslih, odnose se i na pedijatrijske pacijente.

## Pre započinjanja terapije

- Razmotriti kompletan raspored vakcinacije pre započinjanja terapije lekom Gilenya
- Savetovati pacijente i njihove roditelje/staratelje o imunosupresivnim dejstvima leka Gilenya
- Procena fizičkog razvoja (Tannerova skala), kao i merenje visine i telesne mase, u skladu sa standardima zdravstvene zaštite
- Sprovesti kardiovaskularno praćenje

## Tokom terapije

- Sprovesti praćenje prve doze pri započinjanju terapije zbog rizika od bradiaritmije
- Ponoviti praćenje prve doze kod pedijatrijskih pacijenata kada se doza menja sa 0,25 mg na 0,5 mg leka Gilenya jednom dnevno\*
- Naglasiti važnost pridržavanja terapije pacijentima, posebno u vezi sa prekidom terapije i potrebom za ponovnim praćenjem prve doze
- Pratiti pacijenta zbog znakova i simptoma depresije i anksioznosti

\*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.

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je prijaviti Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

- Popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:
  - Poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
  - Telefaksom na (011) 3951 130
  - Elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)
- Popunjavanjem online prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Gilenya:

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc.  
Omladinskih brigada 90a,  
11070 Beograd  
Tel. 011/2014 000;  
fax. 011/3112 605  
e-mail: [serbia.drugsafety@novartis.com](mailto:serbia.drugsafety@novartis.com)

online preko globalne internet stranice



Ovaj materijal možete da pronađete i da ga preuzmete sa internet stranica Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS): [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) u delu Farmakovigilanca/Edukativni materijali

Važna napomena: Pre propisivanja leka pročitajte Sažetak karakteristika leka (SmPC).