

Warszawa, dn. 20/12/2012

**Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, zawierający szczegółowe wskazówki dotyczące sytuacji, w których w trakcie leczenia produktem leczniczym Gilenya należy powtórzyć procedurę monitorowania czynności układu krążenia, identyczną jak po podaniu pierwszej dawki leku**

Szanowni Państwo,

#### **Podsumowanie**

W kwietniu 2012 r. firma Novartis poinformowała Państwa o konieczności wzmożonego monitorowania pacjentów, którzy przyjęli pierwszą dawkę produktu leczniczego Gilenya, w związku z występowaniem przemijającego zmniejszenia częstości akcji serca i wydłużenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Gilenya. Zalecenia te zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Celem niniejszego komunikatu jest podanie wytycznych odnośnie ponownego monitorowania czynności układu krążenia, jak po podaniu pierwszej dawki, w przypadku przerwania leczenia oraz u tych pacjentów, którzy wymagali interwencji farmakologicznej, w celu leczenia objawów związanych z bradyarytmią po podaniu pierwszej dawki leku.

#### **Nowe zalecenia:**

##### **Przerwanie leczenia**

Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę.

##### **Pacjenci wymagający interwencji farmakologicznej, w celu leczenia objawów związanych z bradyarytmią po podaniu pierwszej dawki leku**

Zgodnie z treścią aktualnej ChPL, pacjenci wymagający interwencji farmakologicznej podczas monitorowania po podaniu pierwszej dawki powinni pozostać pod obserwacją w placówce medycznej do następnego dnia.

U tych pacjentów po podaniu drugiej dawki produktu leczniczego Gilenya zaleca się powtórzenie monitorowania, jak po podaniu pierwszej dawki.

Zalecenia te zostały uwzględnione w uaktualnionej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz Ulotce dołączonej do opakowania i wchodzi w życie ze skutkiem natychmiastowym dla pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya.

#### **Dalsze informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Wiadomo, że ponowne włączenie produktu leczniczego GILENYA po przerwie w stosowaniu leku może ponownie mieć wpływ na częstość akcji serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dokładniejsza analiza danych dotyczących farmakologii klinicznej oraz danych dotyczących zwiększania dawki wskazuje, że ryzyko wystąpienia takiego działania zależy od długości przerwy w leczeniu oraz czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym GILENYA.



Uaktualnione wytyczne ujęte również w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dotyczące postępowania w przypadku przejściowego zmniejszenia częstości akcji serca i wydłużenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego po podaniu produktu leczniczego Gilenya zamieszczono w Załączniku do niniejszego pisma.

Treść tego pisma została uzgodniona z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Prosimy, aby fachowi pracownicy ochrony zdrowia zgłaszali wszelkie podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya do:

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych korzystając z następujących danych kontaktowych:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych  
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
ul. Żąbkowska 41  
03-736 Warszawa  
tel. (22) 492-13-01  
faks (22) 492-13-09

lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego - firmy Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp.z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Dział Epidemiologii i Monitorowania Bezpieczeństwa Leków,  
tel: (22) 375 48 61, (22) 375 47 60, (22) 375 48 80  
faks: (22) 375 47 50  
e-mail: [dse.poland@novartis.com](mailto:dse.poland@novartis.com)

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie:  
<http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp>

Z poważaniem,

Dr.n. med. Ewa Dąbrowska-Górniak  
Dyrektor Medyczny/Chief Scientific Officer  
Novartis Poland Sp. z o.o.

#### Załącznik

Fragmety zaktualizowanych ChPL oraz Ulotki dołączonej do opakowania (z zaznaczeniem zmian).

## Aneks

### Zaktualizowane sekcje w znowelizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz Ulotce dla pacjenta

(Zaktualizowany tekst w odniesieniu do zmienionych zaleceń jest pogrubiony i podkreślony)

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

#### Dawkowanie

**Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:**

- **jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;**
- **ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;**
- **ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.**

**Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę.**

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w ciągu godziny, a najmniejsze wartości osiąga w ciągu 6 godzin. Ujemny efekt chronotropowy produktu leczniczego Gilenya utrzymuje się powyżej 6 godzin, słabnąc stopniowo w kolejnych dniach leczenia. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były zazwyczaj przemijające i przebiegały bezobjawowo; zwykle nie wymagały leczenia i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszeniu częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu można przeciwdziałać przez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.

U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z codziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie.

Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradyarytmią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeśli podczas monitorowania po podaniu pierwszej dawki pacjent będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić pacjenta do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym

w celu dalszego monitorowania, **a procedure monitorowania identyczna jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego Gilenya.**

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi  $<45$  uderzeń na minutę lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, lub jeśli odstęp QTc wynosi  $\geq 500$  msec, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją pacjenta do następnego dnia).

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii bądź nawracających omdleń lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc  $>470$  msec (kobiety) lub  $>450$  msec (mężczyźni)). Ponieważ znaczna bradykardia może być źle tolerowana przez pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca (w tym z dusznicą bolesną), chorobą naczyń mózgowych, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, zastoinową niewydolnością serca, zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym, produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u tych pacjentów. U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozważać tylko, jeśli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli leczenie jest brane pod uwagę, przed jego rozpoczęciem należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta, podczas rozpoczynania leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia (patrz także punkt 4.5).

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antyarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków *torsades de pointes* u pacjentów z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya powoduje spowolnienie częstości akcji serca, produktu leczniczego Gilenya nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil, diltiazem lub iwabradyna) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Gilenya również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca (patrz także punkt 4.8 „Bradyarytmia”), jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Gilenya u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje (patrz także punkt 4.5). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Gilenya. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia

odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki produktu leczniczego Gilenya (patrz także punkt 4.5).

**Po wznowieniu leczenia produktem leczniczym Gilenya mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Gilenya. Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:**

- **jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;**
- **ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;**
- **ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.**

**Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę.**

## Ulotka dołączona do opakowania

### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Gilenya

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Mała częstość akcji serca (bradykardia) i nieregularne bicie serca:** na początku leczenia lek Gilenya spowalnia częstość akcji serca. W konsekwencji pacjent może odczuwać zawroty głowy, zmęczenie, silne bicie serca lub może dojść do obniżenia ciśnienia krwi. Jeśli objawy te będą bardzo nasilone, należy poinformować o tym lekarza, ponieważ może zająć konieczność natychmiastowego leczenia. Lek Gilenya może również powodować nieregularne bicie serca, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Nieregularne bicie serca zazwyczaj powraca do normy po mniej niż jednym dniem. Mała częstość akcji serca zazwyczaj powraca do normy w ciągu jednego miesiąca.

Lekarz poprosi pacjenta o pozostanie w gabinecie lekarskim lub przychodni przez co najmniej 6 godzin po przyjęciu pierwszej dawki leku Gilenya, z codziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi, aby w razie wystąpienia działań niepożądanych, które zdarzają się na początku leczenia, można było zastosować odpowiednie leczenie. Przed pierwszą dawką leku Gilenya oraz po zakończeniu 6-godzinnej obserwacji u pacjenta zostanie wykonane badanie EKG. W tym czasie lekarz może prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca pacjenta za pomocą badania elektrokardiograficznego. Jeśli po 6 godzinach obserwacji u pacjenta zostanie stwierdzona bardzo wolna lub zmniejszająca się częstość akcji serca lub jeśli badanie EKG wykaże nieprawidłowości, może zająć potrzeba dłuższego monitorowania stanu pacjenta (przez co najmniej 2 godziny dłużej lub ewentualnie do następnego dnia), aż do ustąpienia tych objawów. **Takie samo postępowanie może być zalecane, jeśli pacjent wznowia leczenie lekiem Gilenya po przerwie w leczeniu, w zależności od tego, jak długo trwała ta przerwa i jak długo pacjent przyjmował lek Gilenya przed przerwaniem leczenia.**

Jeśli u pacjenta występuje nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca, bądź czynniki ryzyka tych zdarzeń, jeśli występuje nieprawidłowy zapis EKG bądź choroba serca, lub niewydolność serca, lek Gilenya może nie być dla niego odpowiedni.

Jeśli pacjent ma w wywiadzie nagłą utratę przytomności lub spowolnienie czynności serca, lek Gilenya może w tych przypadkach nie być dla niego odpowiedni. Może zająć potrzeba konsultacji z kardiologiem

(specjalistą zajmującym się sercem), który doradzi jak rozpocząć leczenie lekiem Gilenya, w tym jak prowadzić monitorowanie pacjenta w nocy.

Jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą zmniejszać częstość akcji serca lek Gilenya może nie być wówczas odpowiedni. Może zająć konieczność konsultacji z kardiologiem, który sprawdzi, czy pacjent może przejść na leczenie innymi lekami, które nie zmniejszają częstości akcji serca, aby umożliwić leczenie lekiem Gilenya. Jeśli taka zmiana leczenia nie będzie możliwa, kardiolog doradzi pacjentowi jak rozpocząć leczenie lekiem Gilenya, z uwzględnieniem monitorowania do następnego dnia od podania pierwszej dawki leku Gilenya.

### 3. Jak przyjmować lek Gilenya

#### Pominięcie przyjęcia leku Gilenya

**Jeśli pacjent przyjmuje lek Gilenya krócej niż przez 1 miesiąc i zapomniał przyjąć 1 dawki przez cały dzień, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem następnej dawki. Lekarz może zdecydować o zatrzymaniu pacjenta na obserwacji podczas przyjmowania następnej dawki.**

**Jeśli pacjent przyjmuje lek Gilenya przez co najmniej 1 miesiąc i zapomniał przyjmować lek przez ponad 2 tygodnie, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem następnej dawki. Lekarz może zdecydować o zatrzymaniu pacjenta na obserwacji podczas przyjmowania następnej dawki. Jednak, jeśli pacjent zapomniał przyjmować lek przez okres do 2 tygodni, może przyjąć następną dawkę zgodnie z planem.**

**Nigdy nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**