

הודעה על החמרה (מידע בטיחות)

תאריך:

שם תכשיר באנגלית: Gilenya 0.5mg

מספר רישום: [33270]

שם בעל הרישום: נוברטיס פארמה סרויסס איי ג'י

השינויים בעלון מסומנים על רקע צהוב

בעלון לרופא

טקסט שחור – טקסט מאושר
 טקסט עם קו תחתו – הוספת טקסט לעלון המאושר
 טקסט עם קו חוצה – מחיקת טקסט מהעלון המאושר
 טקסט המסומן בצהוב – טקסט המהווה החמרה

פרטים על השינויים המבוקש/ים		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p><u>First Dose Monitoring</u></p> <p><u>Initiation of Gilenya treatment results in a decrease in heart rate (see 6 Warnings and Precautions and 11 Clinical Pharmacology). After the first dose of Gilenya, the heart rate decrease starts within an hour and the Day 1 nadir generally occurs within approximately 6 hours, although the nadir can be observed up to 24 hours after the first dose in some patients.</u></p> <p><u>The first dose of Gilenya should be administered in a setting in which resources to appropriately manage symptomatic bradycardia are available. In order to assess patient response to the first dose of fingolimod, observe all patients for 6 hours for signs and symptoms of bradycardia with hourly pulse and blood pressure measurement. Obtain in all patients an electrocardiogram prior to dosing, and at the end of the observation period.</u></p> <p><u>Additional observation should be instituted until the finding has resolved in the following situations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>• The heart rate 6 hours post-dose is <45 bpm</u> <u>• The heart rate 6 hours post-dose is at the lowest value post-dose (suggesting that the maximum pharmacodynamic effect on the heart may not have occurred)</u> <u>• The ECG 6-hours post-dose shows new onset second degree or higher AV block</u> <p><u>Should post-dose symptomatic bradycardia occur, initiate appropriate</u></p>		<p>Dosage and administration</p>

management, begin continuous ECG monitoring, and continue observation until the symptoms have resolved.

Should a patient require pharmacologic intervention for symptomatic bradycardia, continuous overnight ECG monitoring in a medical facility should be instituted, and the first dose monitoring strategy should be repeated after the second dose of Gilenya.

Patients with some pre-existing conditions (e.g., ischemic heart disease, history of myocardial infarction, congestive heart failure, history of cardiac arrest, cerebrovascular disease, history of symptomatic bradycardia, history of recurrent syncope, severe untreated sleep apnea, AV block, sino-atrial heart block) may poorly tolerate the Gilenya-induced bradycardia, or experience serious rhythm disturbances after the first dose of Gilenya. Prior to treatment with Gilenya, these patients should have a cardiac evaluation by a physician appropriately trained to conduct such evaluation, and, if treated with Gilenya, should be monitored overnight with continuous ECG in a medical facility after the first dose. Gilenya is contraindicated in patients who in the last 6 months experienced myocardial infarction, unstable angina, stroke, transient ischemic attack (TIA), decompensated heart failure requiring hospitalization or Class III/IV heart failure) (see 5 Contraindications).

Since initiation of Gilenya treatment results in decreased heart rate and may prolong the QT interval, patients with a prolonged QT interval (>450 msec males, >470 msec females) before dosing or during 6 hour observation, or at additional risk for QT prolongation (e.g., hypokalemia, hypomagnesemia, congenital long-QT syndrome), or on concurrent therapy with QT prolonging drugs with a known risk of Torsades de pointes (e.g., citalopram, chlorpromazine, haloperidol, methadone, erythromycin) should be monitored overnight with continuous ECG in a medical facility (see 8 Interactions).

Experience with Gilenya is limited in patients receiving concurrent therapy with drugs that slow heart rate (e.g., beta

<p>blockers, heart-rate lowering calcium channel blockers such as diltiazem or verapamil, or digoxin). Because the initiation of Gilenya treatment is also associated with slowing of the heart rate, concomitant use of these drugs during Gilenya initiation may be associated with severe bradycardia or heart block. The possibility to switch to non-heart-rate lowering drugs should be evaluated by the physician prescribing the heart-rate lowering drug before initiating Gilenya. In patients who cannot switch, overnight continuous ECG monitoring after the first dose is recommended (see 8 Interactions).</p> <p>Clinical data indicate effects of Gilenya on heart rate are maximal after the first dose although milder effects on heart rate may persist for, on average, 2-4 weeks after initiation of therapy at which time heart rate generally returns to baseline. Physicians should continue to be alert to patient reports of cardiac symptoms.</p> <p><u>Re-initiation of Therapy Following Discontinuation</u></p> <p>If Gilenya therapy is discontinued for more than 14 days, after the first month of treatment, the effects on heart rate and AV conduction may recur on reintroduction of Gilenya treatment and the same precautions (first dose monitoring) as for initial dosing should apply. Within the first 2 weeks of treatment, first dose procedures are recommended after interruption of one day or more, during week 3 and 4 of treatment first dose procedures are recommended after treatment interruption of more than 7 days.</p>		
<p>Patients who in the last 6 months experienced myocardial infarction, unstable angina, stroke, TIA, decompensated heart failure requiring hospitalization or Class III/IV heart failure)</p> <p>Mobitz Type II second-degree or third-degree atrioventricular (AV) block or sick sinus syndrome, unless patient has a functioning pacemaker</p> <p>Baseline QTc interval ≥ 500 ms</p> <p>Treatment with Class Ia or Class III anti-</p>	None.	Contraindications

arrhythmic drugs		
<p>Bradyarrhythmia and Atrioventricular Blocks</p> <p>Because of a risk for bradyarrhythmia and atrioventricular (AV) blocks, patients should be monitored during Gilenya treatment initiation (see 4 Dosage and Administration)</p> <p>Reduction in heart rate</p> <p>After the first dose of Gilenya, the heart rate decrease starts within an hour. On Day 1, the maximal decline in heart rate generally occurs within 6 hours and recovers, although not to baseline levels, by 8-10 hours post dose. Because of physiological diurnal variation, there is a second period of heart rate decrease within 24 hours after the first dose. In some patients, heart rate decrease during the second period is more pronounced than the decrease observed in the first 6 hours. Heart rates below 40 beats per minute were rarely observed. Adverse reactions of symptomatic bradycardia following the first dose were reported in 0.5% of patients receiving Gilenya 0.5 mg, but in no patient on placebo. Patients who experienced bradycardia were generally asymptomatic, but some patients experienced hypotension, dizziness, fatigue, palpitations, and chest pain that usually resolved within the first 24 hours on treatment.</p> <p>Following the second dose, a further decrease in heart rate may occur when compared to the heart rate prior to the second dose, but this change is of a smaller magnitude than that observed following the first dose. With continued dosing, the heart rate returns to baseline within one month of chronic treatment.</p> <p>...</p> <p>Post-marketing experience</p> <p>In the post-marketing setting, third degree AV block and AV block with junctional escape have been observed during the first-dose six-hour observation period with Gilenya. Isolated delayed onset events, including transient asystole and unexplained death, have occurred within</p>	<p>Bradyarrhythmia</p> <p>Initiation of Gilenya treatment results in a transient decrease in heart rate. After the first dose, the heart rate decrease starts within an hour and the Day 1 decline is maximal at approximately 4-5 hours. Therefore on initiation of Gilenya treatment, it is recommended that all patients be observed for a period of 6 hours for signs and symptoms of bradycardia.</p> <p>With continued dosing, heart rate returns to baseline within one month of chronic treatment (see Heart rate and rhythm subsection in section 11 Clinical pharmacology). In patients receiving Gilenya 0.5 mg this decrease in heart rate, as measured by pulse, averages approximately 8 beats per minute (bpm). Heart rates below 40 bpm were rarely observed (see section 7 Adverse drug reactions). Patients who experienced bradycardia were generally asymptomatic but some patients experienced mild to moderate symptoms, including dizziness, fatigue, palpitations, which resolved within the first 24 hours on treatment.</p>	<p>Warnings and precautions</p>

<p><u>24 hours of the first dose. These events were confounded by concomitant medications and/or pre-existing disease, and the relationship to Gilenya is uncertain. Cases of syncope were also reported after the first dose of Gilenya.</u></p>		
<p>Pharmacodynamic interactions</p> <p>...</p> <p><u>Fingolimod treatment can be used in combination with heart rate lowering drugs such as atenolol and diltiazem.</u> When fingolimod is used with atenolol, there is an additional 15% reduction of heart rate upon fingolimod initiation, an effect not seen with diltiazem. <u>At treatment initiation Treatment with Gilenya should generally not be initiated in patients receiving beta blockers, heart rate lowering calcium channel blockers (such as verapamil, diltiazem or ivabradine), or other substances which may decrease heart rate (e.g. digoxin) caution should be exercised because of the potential additive effects on heart rate. If treatment with Gilenya is considered, advice from a cardiologist should be sought regarding the switch to non heart-rate lowering medicinal products or appropriate monitoring for treatment initiation (see section 6 Warnings and precautions).</u></p> <p><i>QT prolonging drugs</i></p> <p><u>Gilenya has not been studied in patients treated with drugs that prolong the QT interval. Drugs that prolong the QT interval have been associated with cases of torsades de pointes in patients with bradycardia. Since initiation of Gilenya treatment results in decreased heart rate and may prolong the QT interval, patients on QT prolonging drugs with a known risk of Torsades de pointes (e.g., citalopram, chlorpromazine, haloperidol, methadone, erythromycin) should be monitored overnight with continuous ECG in a medical facility (see 4 Dosage and Administration and 6 Warnings and Precautions).</u></p>	<p>Pharmacodynamic interactions</p> <p>...</p> <p>Fingolimod treatment can be used in combination with heart rate lowering drugs such as atenolol and diltiazem. When fingolimod is used with atenolol, there is an additional 15% reduction of heart rate upon fingolimod initiation, an effect not seen with diltiazem. At treatment initiation in patients receiving beta blockers caution should be exercised because of the additive effects on heart rate.</p>	<p>Interactions</p>
<p><u>Fingolimod can induce bradycardia. The decline in heart rate usually starts within one</u></p>		<p>Overdosage</p>

hour of the first dose, and is maximal within 6 hours. There have been reports of slow atrioventricular conduction with isolated reports of transient, spontaneously resolving complete AV block (see Section 6 Warnings and precautions and section 7 Adverse drug reactions).

If the overdose constitutes first exposure to Gilenya it is important to observe for signs and symptoms of bradycardia, which could include overnight monitoring. Regular measurements of pulse rate and blood pressure are required and electrocardiograms should be performed (see section 4 Dosage and administration and section 6 Warnings and precautions).

פרטים על השינויים המבוקשים		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>נטילת המנה הראשונה: לפני תחילת הטיפול בגילניה נדרשת בדיקת א.ק.ג. (electrocardiogram) כדי לבדוק את בריאות הלב. לאחר נטילת המנה הראשונה של גילניה נדרשת השגחה על ידי איש צוות רפואי במשך 6 (שש) שעות. במהלכו ייבדקו קצב הלב ולחץ הדם על ידי איש צוות רפואי מידי שעה במשך 6 (שש) שעות. בדיקת א.ק.ג. שנייה דרושה בסיום פרק הזמן של 6 (שש) שעות השגחה.</p> <p>במקרה של רישום א.ק.ג. חריג או קצב לב איטי בסוף פרק הזמן של 6 שעות השגחה, יתכן שתישאר/תישארי להשגחה של איש צוות רפואי לזמן ארוך יותר ולמשך הלילה אם ינדרש.</p> <p>במקרה של הפסקת טיפול: ההמלצה לגבי נטילת המנה הראשונה ישימה גם אם הנך ממשיך/ממשיכה טיפול לאחר הפסקה של יותר משבועיים או אם הפסקת טיפול ליום 1 (אחד) או יותר במהלך השבועיים הראשונים או אם הפסקת טיפול ליותר מ-7 (שבעה) ימים במהלך השבוע השלישי והרביעי לטיפול. במקרה של הפסקת טיפול, מומלץ להתייעץ עם הרופא בנוגע לחידוש הטיפול.</p>		
<p>אם במהלך החצי שנה האחרונה סבלת מהתקף לב, מתעוקת לב בלתי יציבה (unstable angina), משבץ מוחי או ארוע מוחי חולף, מאי ספיקת לב שדרשה אשפוז או מאי ספיקת לב בדרגה III ומעלה אם הנך סובלת/מחסם עלייתי חדרי בדרגה גבוהה או מתסמונת חסינוס החולה (sick sinus syndrome), אך לא כולל מטופלים עם קוצב לב אם יש לך מקטע QTc בסיסי ≥ 500ms אם הנך מטופלת/בתרופות להפרעה בקצב הלב, מקבוצות Ia או III</p>		<p>מתי אין להשתמש בתרופה?</p>

<p><u>בדיקת בריאות הלב חשובה במיוחד, אם אחד מהמקרים הבאים נכון לגביך:</u></p> <p>...</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>אם יש לך קצב לב איטי במנוחה (פחות מ-55 פעימות בדקה), ...</u> • <u>אם יש לך דופק לא רגיל או לא סדיר, מחלת לב חמורה, לחץ דם גבוה לא מבוקר, הסטוריה של שבץ או מחלות אחרות הקשורות לכלי דם במוח, אם בזמן שינה אתה מושפע/ת באופן חמור מאי יכולת לנשום (דום נשימה שאינו מטופל) אם הנך בסיכון או שיש לך הפרעות בקצב הלב (הנקראות הארכת מקטע QTc או מעקב א.ק.ג. לב חריג).</u> <p>• <u>אם הנך נוטלת/ת תרופות לדופק לא סדיר כגון קינידין, פרוקאינאמיד, אמיודרון או סוטלול.</u></p> <p><u>אם הינך סובלת/ת או סבלת בעבר מאחד מהמצבים המתוארים לעיל או נוטלת/ת תרופות אלה, יתכן שהרופא יחליט שלא להשתמש בגילניה, אך אם כן, יתכן שקודם יפנה אותך לקרדיולוג (רופא המתמחה במחלות הלב), יתכן גם שיוחלט על ניטור מצבך על ידי איש צוות רפואי למשך הלילה לאחר נטילת המנה הראשונה של גילניה, מעבר ל-6 (שש) השעות הנדרשות לכלל המטופלים.</u></p> <p>• <u>אם הנך סובלת/ת מקצב לב איטי, אם בתחילת הטיפול בגילניה הנך נוטלת/ת תרופות המאטות את קצב הלב או אם יש לך הסטוריה של איבוד הכרה פתאומי. יתכן שהרופא יחליט שלא להשתמש בגילניה או שקודם יפנה אותך לקרדיולוג כדי להחליף לתרופות שלא מאטות את קצב הלב או כדי להחליט על ניטור מתאים לאחר המנה הראשונה של גילניה.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • אם יש לך קצב לב איטי במנוחה (פחות מ- 55 פעימות בדקה), ... 	<p>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול</p>
--	--	--

<p>אזהרות</p>	<p>מומלץ שתהיה בהשגחה למשך 6 שעות לאחר נטילת המנה הראשונה של גילניה כדי לבדוק את קצב הלב שלך.</p> <p>אם קצב הלב שלך מאט לאחר נטילת המנה הראשונה של גילניה, יתכן שתרגיש/י מסוחרר/ת או עייף/ה או שתהיה/י מודע/ת לדופק שלך. אם קצב הלב שלך מאט יתר על המידה או אם יש נפילה בלחץ הדם שלך, יתכן שידרש טיפול מיידי.</p>	<p>נטילת המנה הראשונה: לפני תחילת הטיפול בגילניה נדרשת בדיקת א.ק.ג. כדי לבדוק את בריאות הלב. לאחר נטילת המנה הראשונה של גילניה נדרשת השגחה על ידי איש צוות רפואי במשך 6 (שש) שעות, במהלכן, ייבדקו קצב הלב ולחץ הדם על ידי איש צוות רפואי מידי שעה במשך 6 שעות. בדיקת א.ק.ג. שנייה דרושה בסיום פרק הזמן של 6 (שש) שעות השגחה. במקרה של רישום א.ק.ג. חריג, אם קצב הלב שלך מאט יתר על המידה או אם יש נפילה בלחץ הדם שלך לאחר נטילת המנה הראשונה, יתכן שהרופא יחליט על צורך בטיפול. במקרה זה תעבור/י ניטור למשך הלילה על ידי איש צוות רפואי ואותו תהליך השגחה הנדרש בנטילת המנה הראשונה של גילניה, יידרש גם בנטילת המנה השנייה של גילניה. במקרה של הפסקת טיפול: החמלצה לגבי נטילת המנה הראשונה ישימה גם אם הנך ממשיך/ממשיכה טיפול לאחר הפסקה של יותר משבועיים או אם הפסקת טיפול ליום 1 (אחד) או יותר במהלך השבועיים הראשונים או אם הפסקת טיפול ליותר מ-7 (שבעה) ימים במהלך השבוע השלישי והרביעי לטיפול. במקרה של הפסקת טיפול מומלץ להתייעץ עם הרופא בנוגע לחידוש הטיפול.</p>
<p>תגובות בין תרופתיות</p>	<ul style="list-style-type: none"> תרופות המאטות את הדופק (הנקראות חוסמי-בטא, beta-blockers) כגון אטנולול בגלל האפשרות להשפעה נוספת על הדופק בימים הראשונים להתחלת הטיפול בגילניה. 	<ul style="list-style-type: none"> תרופות המאטות את הדופק כגון אטנולול (הנקראות חוסמי-בטא, beta-blockers) כגון אטנולול, כגון וראפאמיל, דיילטיאום או איבאבראדין (הנקראות חוסמי תעלת הסיידן) או אחרות כגון דיגוקסין. יתכן שהרופא יחליט לא להשתמש בגילניה או שקודם יפנה אותך לקרדיולוג כדי להחליף את תרופות שלך בגלל האפשרות להשפעה נוספת על האטת הדופק בימים הראשונים להתחלת הטיפול בגילניה. תרופות המאריכות מקטע QT כגון ציטלופראם, כלורפרומאזין, הלופרידול, מתאדון, אריתרומיצין
<p>תופעות לוואי</p>	<p>תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת:</p> <p>... מקרים בודדים:</p> <ul style="list-style-type: none"> אי סדירות חמורה בדופק שהינה זמנית וחוזרת למצב תקין במהלך פרק הזמן של 6 שעות השגחה 	<p>תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת:</p> <p>... מקרים בודדים:</p> <ul style="list-style-type: none"> אי סדירות חמורה בדופק שהינה זמנית וחוזרת למצב תקין במהלך פרק הזמן של 6 שעות השגחה
<p>אופן השימוש</p>	<p>אם נטלת מנה הגדולה מהנדרש, יש לפנות לרופא/ה מיד.</p>	<p>אם נטלת מנה הגדולה מהנדרש או אם נטלת את המנה הראשונה של גילניה בטעות, יש לפנות לרופא/ה מיד.</p> <p>יתכן שהרופא יחליט על השגחה: מדידות קצב לב ולחץ דם בכל שעה, בדיקות א.ק.ג. ואף ניטור למשך הלילה.</p>