

Чек-лист для специалистов системы здравоохранения, назначающих препарат Финголимод

Важные моменты, которые следует помнить до, во время и после лечения

Пожалуйста, сообщайте о подозреваемых нежелательных реакциях (НР) на лекарственный препарат Финголимод (держатель регистрационного удостоверения АО «БИОКАД») любым удобным способом:

- по электронной почте: safety@biocad.ru
- по почте: 198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи., 34-А
- по факсу с пометкой «фармаконадзор»: 8 (812) 380-49-33 доб. 8639
- по телефону: 8 (812) 380-49-33
- заполнить онлайн форму на сайте <https://biocad.ru/farmakonadzor>

Подбор пациентов для назначения препарата финголимод

Финголимод используется у взрослых и детей старше 10 лет для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РС) высокой активности. Препарат Финголимод показан в качестве болезнь-модифицирующего препарата в монотерапии взрослым пациентам и детям старше 10 лет с установленным диагнозом ремиттирующий рассеянный склероз для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

Хотя многие пациенты могут подходить для назначения препарата финголимод, в следующем разделе описываются пациенты, которым финголимод противопоказан или не рекомендуется.

Факторы, которые необходимо учитывать перед началом лечения

Финголимод вызывает временное снижение частоты сердечных сокращений и может привести к замедлению атриовентрикулярной проводимости после начала лечения.

Все пациенты должны находиться под наблюдением в течение минимум 6 часов после инициации терапии. Ниже приведен краткий обзор требований к наблюдению за пациентом.

Противопоказания

Финголимод противопоказан пациентам с подтвержденным синдромом иммунодефицита, пациентам с повышенным риском оппортунистических инфекций (включая иммунокомпрометированных пациентов), тяжелыми активными инфекциями, активными хроническими инфекциями, злокачественными новообразованиями, тяжелыми поражениями печени, пациентам с тяжелой аритмией, нуждающимся в сопутствующем лечении антиаритмическими препаратами класса Ia или III, пациентам с атриовентрикулярной блокадой II степени типа Мобитц II или III степени или с синдромом слабости синусового узла при отсутствии кардиостимулятора, пациентам с исходным удлинением интервала QTc ≥ 500 мс, пациентам, у которых в течение последних 6 месяцев был инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт или транзиторная ишемическая атака, декомпенсированная сердечная недостаточность или сердечная недостаточность III/IV класса согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), беременным женщинами и пациенткам с сохранным репродуктивным потенциалом (включая подростков), не соблюдающим

эффективные методы контрацепции, а также пациентам с гиперчувствительностью к активному веществу или любому из вспомогательных веществ в составе препарата Финголимод.

Не рекомендован	
В указанных клинических ситуациях применение препарата Финголимод возможно только после оценки соотношения предполагаемой пользы к риску для конкретного пациента и консультации кардиолога.	
Синоатриальная блокада, симптоматическая брадикардия или рецидивирующие синкопальные состояния в анамнезе, значительное удлинение интервала QT*, случаи остановки сердца в анамнезе, неконтролируемая артериальная гипертензия или тяжелое апноэ во время сна.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Рекомендуется продление периода наблюдения после первой дозы как минимум до утра следующего дня ➤ Проконсультируйтесь с кардиологом относительно подходящего мониторинга за пациентом после приема первой дозы
Прием бета-блокаторов, урежающих частоту сердечных сокращений блокаторов кальциевых каналов (включая верапамил и дилтиазем) и/или других веществ, которые могут снижать частоту сердечных сокращений (включая ивабрадин, дигоксин, ингибиторы холинэстеразы или пилокарпин)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Проконсультируйтесь с кардиологом относительно перевода пациента на терапию препаратами, не снижающими частоту сердечных сокращений ➤ Если невозможно поменять терапию, требуется продление периода наблюдения после первой дозы как минимум до утра следующего дня
* – QTc >470 мс для взрослых женщин, >460 мс для педиатрических пациенток или >450 мс для пациентов мужского пола	

Рекомендации по тактике ведения пациентов, получающих препарат Финголимод

Ниже приведен чек-лист и алгоритм для помощи в выборе тактике ведения пациентов, находящихся на терапии препаратом Финголимод. Представлены ключевые точки и рекомендации для инициации терапии, в период продолжения лечения и после отмены препарата финголимод.

ФИО пациента _____
Дата рождения _____
Лечащий врач _____
Номер амбулаторной карты _____

До начала приема препарата Финголимод

<input type="checkbox"/>	<p>Применение препарата финголимод у данных категорий пациентов не рекомендуется и возможно только при превышении предполагаемой пользы над потенциальными рисками:</p> <ul style="list-style-type: none">• Пациенты с синоатриальной блокадой сердца, симптоматической брадикардией или рецидивирующими синкопальными состояниями в анамнезе, значительным удлинением интервала QT*, остановкой сердца в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым апноэ во время сна.<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Проконсультируйтесь с кардиологом относительно подходящего мониторинга за пациентом после приема первой дозы; рекомендуется продление периода наблюдения после первой дозы как минимум до утра следующего дня.• Пациенты с сопутствующим приемом бета-блокаторов, урежающих частоту сердечных сокращений блокаторов кальциевых каналов (в том числе верапамила и/или дилтиазема) или прием других препаратов, которые могут снижать частоту сердечных сокращений (в том числе препаратов ивабрадин, дигоксин, антихолинэстеразные препараты, пилокарпин)<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Проконсультируйтесь с кардиологом по переводу пациентов на терапию препаратами, не снижающими частоту сердечных сокращений, до начала лечения финголимодом<input type="checkbox"/> Если отмена препаратов, урежающих частоту сердечных сокращений, невозможна, требуется консультация кардиолога относительно подходящего мониторинга за пациентом после приема первой дозы; рекомендуется продление периода наблюдения за состоянием пациента после первой дозы как минимум до утра следующего дня.
<input type="checkbox"/>	Для детей оценить половое развитие по Таннеру, измерить рост и вес, выполнить требуемые вакцинации согласно национальному календарю профилактических прививок.
<input type="checkbox"/>	Убедитесь, что пациент не принимает антиаритмические препараты Ia и III класса.
<input type="checkbox"/>	Проведите электрокардиографию и измерение артериального давления.
<input type="checkbox"/>	Избегайте совместного применения противоопухолевых, иммуномодулирующих или иммуносупрессивных препаратов из-за риска кумулятивного воздействия на иммунную систему. По той же причине решение о длительном сопутствующем применении кортикостероидов следует принимать после тщательного взвешивания всех обстоятельств.
<input type="checkbox"/>	Получите актуальный (за последние 6 месяцев) результат уровня трансаминаз и билирубина.
<input type="checkbox"/>	Получите актуальный (за последние 6 месяцев или после отмены предшествующей терапии) результат полного клинического анализа крови.
<input type="checkbox"/>	Проинформируйте женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом (в том числе подростков и их родителей/опекунов), что препарат Финголимод противопоказан беременным женщинам и пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом, не применяющим эффективные методы контрацепции.
<input type="checkbox"/>	Финголимод – препарат с тератогенным эффектом. Получите отрицательный результат теста на беременность перед началом лечения препаратом Финголимод у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом (в том числе у подростков). Повторяйте тест на беременность в соответствующие интервалы в течение всего периода лечения.
<input type="checkbox"/>	Проинформируйте женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом (в том числе подростков и их родителей/лиц, осуществляющих уход) о серьезном негативном влиянии препарата Финголимод на плод.

<input type="checkbox"/>	Предоставьте всем пациенткам, родителям/законным представителям и опекунам Специальную памятку о беременности для пациенток.
<input type="checkbox"/>	Проконсультируйте женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом (в том числе подростков и их родителей/опекунов) о необходимости предотвращать беременность и использовать эффективные методы контрацепции на протяжении всего периода лечения, а также в течение 2 месяцев после отмены препарата финголимод. Для облегчения коммуникации используйте Специальную памятку о беременности для пациенток.
<input type="checkbox"/>	Если у пациента тяжелая активная инфекция, отложите инициацию лечения финголимодом до полного выздоровления.
<input type="checkbox"/>	Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), включая папилломы, дисплазии, бородавки и ВПЧ-ассоциированные раки, были зарегистрированы при пострегистрационном применении препарата финголимод. Рекомендовано проведение онкологического скрининга (включая мазок по Папаниколау) и вакцинации против вируса папилломы человека в соответствии со стандартами клинической практики.
<input type="checkbox"/>	Обследуйте пациентов без подтвержденного медицинским работником анамнеза перенесенной ветряной оспы или без задокументированного факта прохождения полного курса вакцинации против ветряной оспы на уровень антител к вирусу ветряной оспы (VZV). При отрицательном результате рекомендуется проведение полного курса вакцинации против VZV, а начало лечения препаратом финголимод следует отложить на 1 месяц, чтобы обеспечить полный эффект вакцинации.
<input type="checkbox"/>	Назначьте осмотр офтальмолога пациентам с увеитом в анамнезе или с сопутствующим сахарным диабетом.
<input type="checkbox"/>	Проведите осмотр кожных покровов. Направьте пациента к дерматологу, если при наружном осмотре выявлены подозрительные новообразования кожи, потенциально свидетельствующие о базальноклеточной карциноме или других кожных новообразованиях (включая злокачественную меланому, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши и карциному из клеток Меркеля).
<input type="checkbox"/>	Предоставьте пациентам, родителям или опекунам пациентов, Памятку для пациентов, родителей и опекунов.
* – QTc >470 мс для взрослых женщин, >460 мс для педиатрических пациенток или >450 мс для пациентов мужского пола	

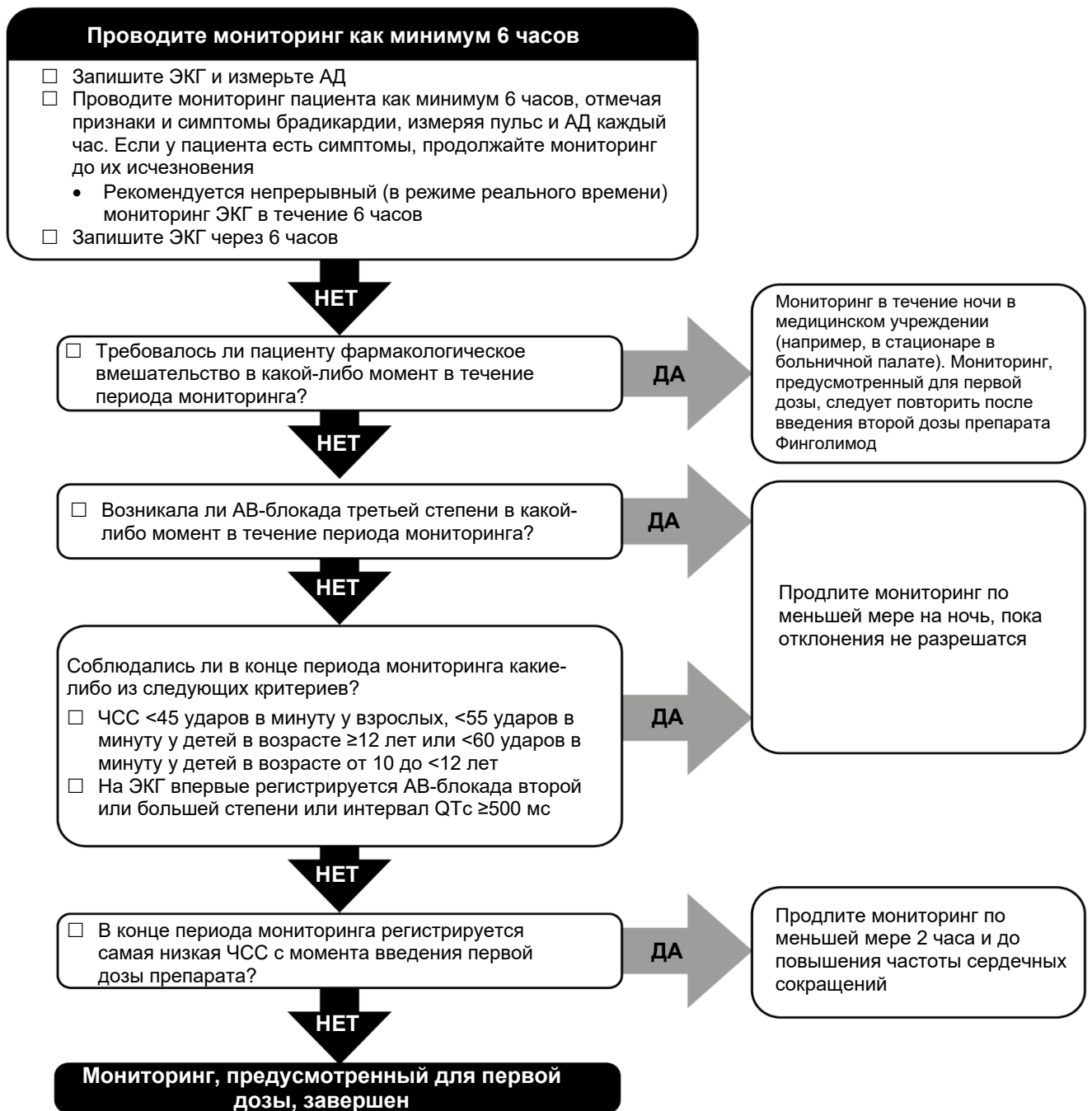
Алгоритм инициации лечения финголимодом

Все пациенты, включая педиатрических пациентов, должны находиться под наблюдением не менее 6 часов с момента первого приема препарата в соответствии с алгоритмом, указанным ниже.

Также проведение мониторинга требуется после возобновления лечения, если перерыв в терапии препаратом Финголимод составил:

- 1 день и более в течение первых 2 недель лечения
- Более 7 дней в течение 3 и 4 недели лечения
- Более 2 недель после первого месяца лечения.

Дополнительно все пациенты, которым прием финголимода не рекомендован (см. выше), должны получить предварительную консультацию и обследование у кардиолога в отношении подходящего наблюдения после первой дозы препарата. Для данной категории пациентов рекомендовано продление периода мониторинга как минимум до утра следующего дня.



АД = артериальное давление; ЭКГ = электрокардиограмма; ЧСС = частота сердечных сокращений; QTc = интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений.

Во время лечения

<input type="checkbox"/>	<p>Полное офтальмологическое обследование рекомендуется:</p> <ul style="list-style-type: none">• через 3–4 месяца после начала лечения для раннего выявления нарушений зрения вследствие лекарственно-индуцированного макулярного отека;• во время лечения пациентов с сахарным диабетом или анамнезом увеита.
<input type="checkbox"/>	<p>Проинструктируйте пациентов немедленно сообщать лечащему врачу о появлении признаков и симптомов инфекции во время и в течение 2 месяцев после окончания лечения препаратом Финголимод.</p> <ul style="list-style-type: none">• У пациентов с симптомами и признаками, характерными для энцефалита, менингита или менингоэнцефалита, должно быть проведено срочное диагностическое обследование. Если поставлен один из этих диагнозов, отмените препарат Финголимод и начните соответствующее лечение.<ul style="list-style-type: none">– Пациенты с симптомами и признаками, характерными для криптококкового менингита (например, головная боль, сопровождающаяся изменениями психики, такими как спутанность сознания, галлюцинации и/или изменения личности), должны пройти срочное диагностическое обследование. Если поставлен этот диагноз, следует приостановить применение препарата Финголимод и начать соответствующее лечение. Перед возобновлением применения препарата Финголимод следует проконсультироваться с врачом-инфекционистом.– Во время лечения препаратом финголимод регистрировали серьезные, жизнеугрожающие, а иногда фатальные случаи энцефалита, менингита или менингоэнцефалита, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ) и вирусом ветряной оспы (VZV).– Сообщения о криптококковом менингите (иногда фатальном) получали примерно после 2–3 лет лечения, хотя точная связь с продолжительностью лечения неизвестна.• Проявляйте настороженность на предмет клинических симптомов или результатов МРТ, свидетельствующих о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). При подозрении на ПМЛ лечение препаратом Финголимод следует приостановить до исключения ПМЛ.<ul style="list-style-type: none">– Случаи ПМЛ возникали приблизительно после 2–3 лет монотерапии, хотя точная связь с продолжительностью лечения неизвестна.• Приостановите лечение на период серьезных инфекций.
<input type="checkbox"/>	<p>Периодически во время лечения, через 3 месяца и затем по меньшей мере ежегодно после окончания лечения выполняйте общий анализ крови и прервите лечение, если количество лимфоцитов будет $<0,2 \times 10^9 \text{ л}^*$.</p>
<input type="checkbox"/>	<p>Во время лечения и в течение 2 месяцев после его прекращения:</p> <ul style="list-style-type: none">– Вакцинации могут быть менее эффективными;– Живые аттенуированные вакцины могут нести риск инфекции — их применения следует избегать.
<input type="checkbox"/>	<p>Зарегистрировано несколько случаях острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени, а также несколько случаев клинически значимого повреждения печени.</p> <ul style="list-style-type: none">• Во время лечения при отсутствии клинических симптомов:<ul style="list-style-type: none">– Проверяйте уровни печеночных трансаминаз и билирубина в сыворотке крови после 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии и затем периодически в течение 2 месяцев после прекращения применения препарата Финголимод.– Если уровни печеночных трансаминаз превышают верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 3, но менее чем в 5 раз без повышения уровня билирубина в сыворотке крови, следует проводить более частый мониторинг, включающий измерение уровня билирубина в сыворотке крови и щелочной фосфатазы (ЩФ), чтобы определить,

	<p>происходит ли дальнейшее повышение, и чтобы установить, есть ли альтернативная этиология нарушения функции печени.</p> <p>– Если уровни печеночных трансаминаз по меньшей мере в 5 раз превышают ВГН или по меньшей мере в 3 раза превышают ВГН вместе с повышением уровня билирубина в сыворотке крови, препарат Финголимод следует отменить. Мониторинг функции печени необходимо продолжать. Если уровни трансаминаз и билирубина в сыворотке крови вернуться к нормальным значениям (в том числе если будет обнаружена альтернативная причина нарушения функции печени), применение препарата Финголимод может быть возобновлено после тщательной оценки соотношения «польза-риск» для пациента*.</p> <ul style="list-style-type: none"> • У пациентов, у которых развились симптомы, указывающие на нарушение функции печени, следует немедленно проверить уровни печеночных ферментов и билирубина, и, если подтвердится значимое повреждение печени, — прекратить лечение. Лечение не следует возобновлять до тех пор, пока не будет установлена достоверная альтернативная этиология признаков и симптомов повреждения печени.
<input type="checkbox"/>	<p>Женщинам следует избегать беременности во время лечения. При наступлении беременности прекратите лечение. Препарат Финголимод следует отменить за 2 месяца до планирования беременности, при этом следует учитывать возможный рецидив активности заболевания. Следует выполнить ультразвуковое исследование и провести медицинскую консультацию о вредном воздействии препарата Финголимод на плод.</p>
<input type="checkbox"/>	<p>Проинформируйте женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом (включая подростков и их родителей/опекунов), что во время лечения и по меньшей мере 2 месяца после прекращения лечения необходимо использовать эффективные средства контрацепции. Тесты на беременность необходимо повторять с надлежащей периодичностью.</p>
<input type="checkbox"/>	<p>Необходимо регулярно информировать женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом (включая подростков и их родителей/законных представителей/опекунов) о серьезных рисках препарата Финголимод для плода.</p>
<input type="checkbox"/>	<p>Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом (включая подростков, их родителей или законных представителей и опекунов), должны получать регулярные консультации с использованием Специальной памятки о беременности для пациенток.</p>
<input type="checkbox"/>	<p>Чтобы помочь определить последствия воздействия препарата Финголимод на беременных женщин с рассеянным склерозом, врачам рекомендуется сообщать о беременных пациентках, которые могли подвергнуться воздействию препарата Финголимод в любой момент беременности (от 8 недель до последней менструации и далее), в АО «БИОКАД» по электронной почте safety@biocad.ru, по телефону 8 (812) 380-49-33 или через онлайн форму на сайте https://biocad.ru/farmakonadzor, чтобы обеспечить возможность мониторинга этих пациенток посредством расширенного сбора данных о беременности.</p>
<input type="checkbox"/>	<p>Рекомендуется надзор за базальноклеточной карциномой и другими новообразованиями кожи с проведением обследования каждые 6–12 месяцев и направлением к дерматологу при обнаружении подозрительных очагов на коже.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сообщите пациентам о необходимости избегать солнечных лучей без использования солнцезащитных средств. • Необходимо убедиться, что пациенты не получают сопутствующую фототерапию УФ-В-излучением или ПУВА-фотохимиотерапию.
<input type="checkbox"/>	<p>Препарат Финголимод оказывает иммуносупрессивное действие и может повышать риск развития лимфом (включая грибовидный микоз) и других злокачественных новообразований (особенно новообразований кожи). Наблюдение должно включать надзор за злокачественными новообразованиями кожи, а также грибовидным микозом. Во время лечения проводите тщательный мониторинг пациентов, особенно с</p>

	сопутствующими заболеваниями или с известными факторами риска, такими как предшествующая иммуносупрессивная терапия. Прекращение лечения у лиц с предполагаемыми факторами риска следует рассматривать в индивидуальном порядке.
<input type="checkbox"/>	Зарегистрированы случаи возникновения судорог, включая эпилептический статус. Рекомендуется проявлять настороженность относительно судорог, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями или с предшествующим или семейным анамнезом эпилепсии.
<input type="checkbox"/>	Проводите мониторинг пациентов детского возраста на предмет признаков и симптомов депрессии и тревоги.
<input type="checkbox"/>	У каждого пациента, особенно у детей, ежегодно переоценивайте пользу лечения препаратом Финголимод относительно риска.
* – Утвержденная доза препарата для использования при возобновлении лечения составляет 0,5 мг один раз в сутки, другие схемы применения не были одобрены.	

<u>После прекращения лечения</u>	
<input type="checkbox"/>	Как и в начале лечения, повторите мониторинг, предусмотренный для первой дозы, если лечение прерывалось: <ul style="list-style-type: none"> • На один день или более в течение первых 2 недель лечения; • Более чем на 7 дней в течение недель 3 и 4 лечения; • Более чем на 2 недели после одного месяца лечения.
<input type="checkbox"/>	Проинструктируйте пациентов немедленно сообщать лечащему врачу о появлении признаков и симптомов инфекции вплоть до 2 месяцев после прекращения лечения. <input type="checkbox"/> Проинформируйте пациентов о важности проявлять настороженность относительно признаков энцефалита, менингита или менингоэнцефалита и ПМЛ.
<input type="checkbox"/>	Проинформируйте женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом (включая подростков и их родителей/опекунов) о необходимости использовать эффективные средства контрацепции в течение 2 месяцев после прекращения лечения из-за серьезных рисков препарата Финголимод для плода.
<input type="checkbox"/>	Предупредите женщин, которые прекращают лечение препаратом Финголимод в связи с планированием беременности, что активность заболевания может вернуться.
<input type="checkbox"/>	Рекомендуется настороженность относительно возможности тяжелого обострения заболевания после прекращения лечения

Отдельное краткое руководство, касающееся пациентов детского возраста

<input type="checkbox"/>	Прежде чем назначить препарат Финголимод, проведите полный курс вакцинации в соответствии с календарем профилактических прививок.
<input type="checkbox"/>	Проинформируйте пациентов и их родителей/опекунов об иммуносупрессивных эффектах препарата Финголимод.
<input type="checkbox"/>	Оцените физическое развитие (стадию по Таннеру) и измерьте рост и массу тела в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи.
<input type="checkbox"/>	Проводите мониторинг сердечно-сосудистой системы.
<input type="checkbox"/>	Проведите мониторинг, предусмотренный для первой дозы, в начале лечения из-за риска развития брадиаритмии.
<input type="checkbox"/>	Подчеркните важность соблюдения режима лечения для пациентов, их родителей и других лиц, осуществляющих уход, особенно в вопросах прерывания лечения и необходимости повторного мониторинга, предусмотренного для первой дозы.
<input type="checkbox"/>	Проводите мониторинг пациентов на предмет признаков и симптомов депрессии и тревоги.
<input type="checkbox"/>	Дайте рекомендации пациентам по мониторингу судорог.
<input type="checkbox"/>	Предоставьте подросткам, способным к деторождению, и их родителям/опекунам консультации по вопросам беременности, включая Специальную памятку о беременности для пациенток.