

Fingolimod Medical Valley

Checklista för läkare:

Sammanfattning av rekommendationer vid behandling med Fingolimod Medical Valley

Produktresumén finns tillgänglig på:

<https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta>

Att tänka på vid val av fingolimodpatienter

Fingolimod är lämpligt för vuxna och pediatrika patienter (≥ 10 år) för behandling av mycket aktiv RRMS¹. Även om många patienter kan vara lämpliga för behandling, fokuserar vi i nedanstående avsnitt på de patienter där fingolimod är kontraindicerat eller inte rekommenderas.

Lämpliga patienter

Vuxna och pediatrika patienter (≥ 10 år) med mycket aktiv RRMS som inte har svarat på en fullständig och adekvat behandlingskur med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling samt patienter med snabb utveckling av svår RRMS¹.

Att tänka på vid behandlingsstart

Vid behandlingsstart framkallar fingolimod en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan orsaka fördröjd atrioventrikulär överledning. Alla patienter måste övervakas i minst 6 timmar vid behandlingsstart. Nedan följer en kort översikt över kraven på övervakning. Se sida 4 för ytterligare information.

¹ Fingolimod är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv, skovvis förlöpande multipel skleros för följande grupper av vuxna patienter och pediatrika patienter i åldern 10 år och äldre: patienter med högaktiv sjukdom trots en fullständig och adekvat behandlingskur med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling, eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierad som två eller fler funktionsnedsättande skov under ett år och en eller fler gadoliniumladdande lesioner vid MRT av hjärnan eller en signifikant ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

Kontraindikationer

- Känt immunbristsyndrom
- patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner inklusive patienter med nedsatt immunförsvar (inklusive de som står på immunhämmande behandling eller som har hämmat immunsystem på grund av tidigare behandlingar)
- svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner (hepatit, tuberkulos)
- kända aktiva maligniteter
- gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C)
- Patienter med allvarliga hjärtarytmier som kräver antiarytmisk behandling med antiarytmiska läkemedel av klass Ia eller klass III.
- Patienter med atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusnuta (sick sinus syndrome), om de inte har en pacemaker.
- Patienter med ett QTc-intervall på ≥ 500 ms vid behandlingsstart.
- Patienter med hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt under de senaste 6 månaderna.
- Gravida kvinnor, fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor) som inte använder en effektiv preventivmetod
- patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Patienter som inte ska behandlas med fingolimod

- Ammande kvinnor

Fingolimod rekommenderas ej vid följande tillstånd

Behandling ska endast övervägas efter en risk-nyttaanalys och konsultation med kardiolog.

Sinoatriellt hjärtblock, historia med symtomatisk bradykardi eller återkommande synkope, signifikant förlängning av QT-intervallet², historia med hjärtstopp, okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné

- Förlängning av övervakningen åtminstone över natten rekommenderas
- Konsultera kardiolog angående lämplig förstadosövervakning

Behandling med betablockerare, hjärtfrekvenssänkande kalciumblockerare³ eller andra substanser som sänker hjärtfrekvensen⁴

- Konsultera kardiolog angående möjligheten att byta till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen
- Om det inte är möjligt att ändra medicineringen ska övervakningen förlängas åtminstone över natten

Rekommenderade steg för hantering av patienter som behandlas med fingolimod

Nedanstående checklista och schema är avsedda att hjälpa dig att hantera patienter som behandlas med fingolimod. Här hittar du viktiga åtgärder och saker att tänka på när du startar, fortsätter eller avbryter behandlingen.

² QT-intervall >470 ms (kvinnor), >460 ms (flickor), eller >450 ms (män och pojkar).

³ Inkluderar verapamil och diltiazem.

⁴ Inkluderar klass Ia- och klass III-antiarytmika, ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare och pilokarpin.

Innan behandlingen påbörjas

- ☐ Fingolimod rekommenderas inte till följande patienter, såvida inte den förväntade nyttan uppväger de potentiella riskerna:
 - Patienter med sinoatriellt hjärtblock, historia med symtomatisk bradykardi eller återkommande synkope, signifikant förlängning av QT-intervallet⁵, historia med hjärtstopp, okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné
- ☐ Inhämta råd från en kardiolog om den lämpligaste övervakningen vid behandlingsstart; förlängd övervakning åtminstone över natten rekommenderas
- Patienter som samtidigt behandlas med betablockerare, hjärtfrekvenssänkande kalciumblockerare (t.ex. verapamil, diltiazem) eller andra substanser som kan sänka hjärtfrekvensen (t.ex. digoxin, ivabradin, kolinesterashämmare eller pilokarpin)
- ☐ Inhämta råd från en kardiolog angående byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen innan behandlingen påbörjas
- ☐ Om de hjärtfrekvenssänkande läkemedlen inte kan sättas ut: inhämta råd från en kardiolog om den lämpligaste övervakningen vid behandlingsstart; förlängd övervakning åtminstone över natten rekommenderas
- ☐ Pediatriska patienter ska bedömas enligt Tanner, längd och vikt ska mätas och ett komplett vaccinationsschema ska övervägas som en del av standardbehandlingen
- ☐ Försäkra dig om att patienterna inte samtidigt tar antiarytmika av klass Ia eller klass III
- ☐ Registrera utgångsvärden för elektrokardiogram (EKG) och blodtryck (BT)
- ☐ Undvik samtidig administrering av cytostatiska/ cytotoxiska, immunhämmande eller immunmodulerande läkemedel pga. risken för additiva effekter på immunsystemet. Av samma skäl ska ett beslut om användning av långvarig samtidig behandling med kortikosteroider fattas efter noggrant övervägande
- ☐ Fastställ aktuella (högst 6 månader gamla) transaminas- och bilirubinnivåer
- ☐ Fastställ aktuellt (högst 6 månader gammalt eller efter utsättning av föregående behandling) blodstatus
- ☐ Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare) om att fingolimod är kontraindicerat hos gravida kvinnor och patienter med fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod
- ☐ fingolimod är teratogent. Bekräfta ett negativt graviditetstest hos fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor) före behandlingsstart och upprepa med lämpliga mellanrum under behandlingen
- ☐ Informera fertila kvinnor, inklusive tonårsflickor, deras föräldrar och vårdnadshavare, om de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med fingolimod
- ☐ Ge alla patienter, föräldrar och vårdnadshavare patientkortet med graviditetsinformation
- ☐ Informera fertila kvinnor (inklusive tonåringar och deras föräldrar/vårdnadshavare) om att de måste undvika att bli gravida och använda en effektiv preventivmetod både under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen har avslutats. Patientkortet med graviditetsinformation kan användas som stöd
- ☐ Skjut upp behandlingsstarten hos patienter med svår aktiv infektion tills infektionen läkt ut

⁵ QTc >470 ms (kvinnor), >460 ms (flickor) eller >450 ms (män och pojkar).

- ☐ Infektion med humant papillomvirus (HPV), inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats efter marknadsföringen. Cancerscreening (inklusive ett cellprov) och vaccination mot HPV-relaterad cancer rekommenderas som en del av standardbehandlingen
- ☐ Kontrollera status med avseende på antikroppar mot varicella zoster-virus (VZV) hos patienter som inte har en av vårdpersonal bekräftad anamnes på vattkoppor eller dokumentation av en komplett VZV-vaccinationsserie. Vid negativt resultat rekommenderas en komplett vaccinationsserie med varicellavaccin och senareläggning av behandlingsstarten med 1 månad för att säkerställa full effekt av vaccinationen
- ☐ Gör en oftalmologisk undersökning av patienter med anamnes på uveit eller diabetes mellitus
- ☐ Gör en hudundersökning. Patienter ska remitteras till en hudläkare om misstänkta lesioner som kan tyda på basalcells cancer eller andra kutana neoplasmer (inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposi sarkom och merkelcellskarcinom) upptäcks
- ☐ Ge patienter, föräldrar och vårdnadshavare guiden för patienter, föräldrar och vårdnadshavare
- ☐ Ge alla patienter, föräldrar och vårdnadshavare patientkortet med graviditetsinformation

Vid behandlingsstart

Alla patienter, inklusive pediatrika patienter, måste övervakas i minst 6 timmar under behandlingsstarten, i enlighet med algoritmen nedan.

Denna procedur ska också följas för pediatrika patienter när dosen höjs från 0,25 mg till 0,5 mg fingolimod en gång dagligen⁶.

Samma övervakning ska genomföras när behandlingen med fingolimod återupptas om den avbryts under:

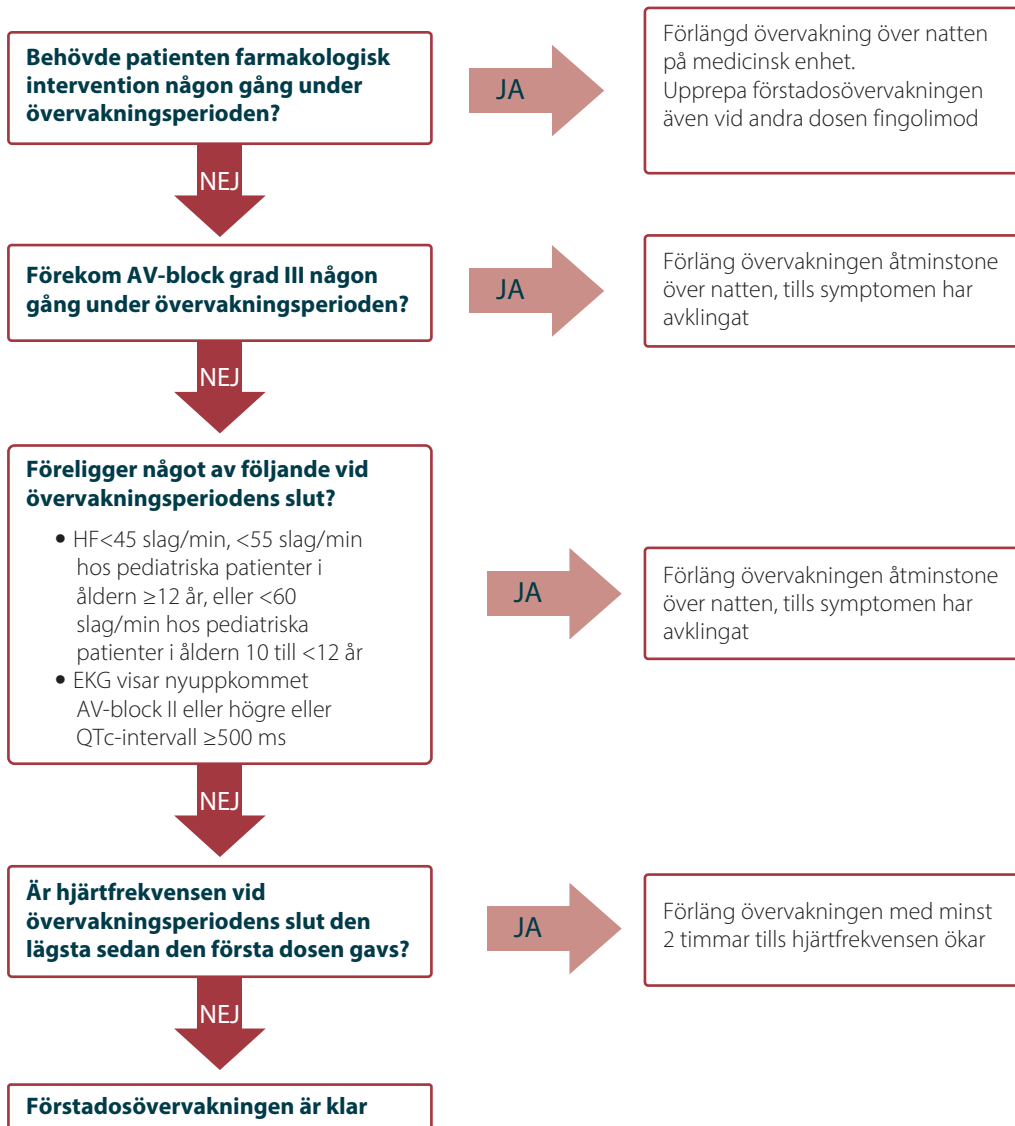
- minst 1 dag under de första 2 behandlingsveckorna
- mer än 7 dagar under behandlingsvecka 3 och 4
- mer än 2 veckor efter den första behandlingsmånaden

När det gäller patienter för vilka fingolimod inte rekommenderas (se sida 2) ska råd inhämtas från en kardiolog om lämplig övervakning; för denna grupp rekommenderas övervakning åtminstone över natten.

Övervaka under minst 6 timmar

- ☐ Registrera utgångsvärden för EKG och BT
- ☐ Övervaka patienten under minst 6 timmar med avseende på tecken och symptom på bradykardi, med puls och BT-kontroller varje timme. Om patienten får symptom, fortsätt övervakningen tills de avklingat
 - Kontinuerligt (realtids-) EKG rekommenderas under hela 6-timmarsperioden
- ☐ Registrera EKG efter 6 timmar

⁶För pediatrika patienter (i åldern ≥ 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen fingolimod 0,25 mg en gång dagligen för patienter som väger ≤ 40 kg och 0,5 mg en gång dagligen för patienter som väger > 40 kg.



BT = blodtryck; EKG = elektrokardiogram; HF = hjärtfrekvens, QTc = hjärtfrekvenskorregerat QT-intervall.

Under behandlingen

☐ En fullständig oftalmologisk undersökning ska övervägas:

- 3–4 månader efter behandlingsstart för att tidigt upptäcka synstörningar på grund av läkemedelsinducerat makulaödem
- Under pågående behandling hos patienter med diabetes mellitus och en sjukhistoria med uveit

- ☐ Instruera patienterna att rapportera tecken och symtom på infektioner omedelbart till sin förskrivare under och upp till två månader efter behandling med fingolimod
 - Utför snabb diagnostisk utvärdering hos patient med symtom och tecken som överensstämmer med encefalit, meningit eller meningoencefalit; lämplig behandling ska initieras om det diagnostiseras. Om encefalit, meningit eller meningoencefalit diagnostiseras, bör behandling med fingolimod avbrytas och lämplig behandling sättas in.
 - Allvarliga, livshotande och ibland dödliga fall av encefalit, meningit eller meningoencefalit orsakade av herpes simplex-virus (HSV) och VZV har rapporterats under behandling med fingolimod
 - Kryptokockmeningit (ibland med dödlig utgång) har rapporterats efter cirka 2–3 års behandling, även om det exakta sambandet med behandlingstiden inte är känt
 - Var uppmärksam på kliniska symtom eller MRT- fynd som kan tyda på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Vid misstanke om PML ska behandlingen med fingolimod avbrytas tills PML har uteslutits
 - Fall av PML har inträffat efter cirka 2–3 års monoterapi, även om det exakta sambandet med behandlingstiden inte är känt
 - Gör uppehåll i behandlingen under allvarliga infektioner
 - Om en patient utvecklar en allvarlig infektion, ska tillfälligt utsättande av fingolimod övervägas och risken ska vägas mot nyttan innan behandlingen sätts in på nytt.
- ☐ Kontrollera blodstatus regelbundet under behandlingen, vid 3 månader och därefter årligen; avbryt behandlingen vid bekräftat absolut antal lymfocyter $<0.2 \times 10^9/L^7$
- ☐ Några fall av akut leversvikt som krävt levertransplantation och kliniskt signifikant leverskada har rapporterats
- ☐ I avsaknad av kliniska symtom:
 - bör levertransaminaser och serumbilirubin övervakas månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandlingen och regelbundet därefter till 2 månader efter avslutad behandling med fingolimod
 - om levertransaminaser är större än 3 men mindre än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) utan ökning av serumbilirubin, ska en mer frekvent övervakning inklusive mätning av serumbilirubin och alkaliskt fosfat (ALP) inrättas för att avgöra om ytterligare ökning inträffar och för att urskilja om en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion förekommer
 - Om levertransaminaser är minst 5 gånger ULN eller minst 3 gånger ULN associerade med någon ökning av serumbilirubin, ska behandling med fingolimod avbrytas. Leverövervakning ska fortsätta. Om serumnivåerna återgår till normala (inklusive om en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion upptäcks) kan fingolimod sättas in igen baserat på en noggrann bedömning av nytta-risk hos patienten⁷
- ☐ Försäkra dig om att fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor), deras föräldrar (eller lagliga ställföreträdare) och vårdnadshavare får regelbunden information med stöd av patientkortet med graviditetsinformation
- ☐ Under behandlingen och i upp till 2 månader efter avslutad behandling:
 - Vaccinationer kan vara mindre effektiva.
 - Levande försvagade vacciner kan medföra en infektionsrisk och bör undvikas.
- ☐ Fingolimod ger en ökad risk för större, medfödda missbildningar vid administrering under graviditeten. Patienter med barnafödande förmåga, inklusive tonåringar, ska inte bli gravida under behandling. Patienter med barnafödande förmåga, inklusive tonåringar, som blir gravida ska avbryta behandlingen. Fingolimod ska sättas ut 2 månader innan en graviditet planeras och risken för återkomst av sjukdomsaktivitet ska beaktas. En ultraljudsundersökning ska utföras och patienten ska få medicinsk rådgivning om Fingolimod Medical Valleys fosterskadande effekter

⁷ Godkänd dos på 0,5 mg, en gång dagligen (eller 0,25 mg en gång dagligen till pediatrika patienter ≥ 10 år] med en kroppsvikt ≤ 40 kg) ska användas vid omstart av behandlingen eftersom andra doseringsregimer inte är godkända.

- ☐ Fingolimod är kontraindicerat hos patienter med barnafödande förmåga, inklusive tonåringar, som inte använder en effektiv preventivmetod. Därför måste ett negativt graviditetstest finnas tillgängligt innan behandling påbörjas hos patienter med barnafödande förmåga, inklusive tonåringar, och information ska ges om den allvarliga risk för fostret som läkemedlet kan utgöra. Informera patienter med barnafödande förmåga, inklusive tonåringar och deras föräldrar/vårdnadshavare, om att användning av en effektiv preventivmetod rekommenderas under behandling och i minst 2 månader efter att behandlingen har avslutats. Graviditetstester ska utföras regelbundet
- ☐ Patienter med barnafödande förmåga, inklusive tonåringar och deras föräldrar/vårdnadshavare (eller lagliga ställföreträdare) måste informeras om de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med Fingolimod Medical Valley
- ☐ För att bestämma effekterna av exponering av fingolimod hos gravida kvinnor med MS, uppmanas läkare att rapportera gravida patienter som kan ha behandlats med fingolimod någon gång under graviditeten (från 8 veckor före sista menstruationen och framåt) till Läkemedelsverket (<https://www.lakemedelsverket.se/sv/rapportera-biverkningar>)
- ☐ Vaksamhet för basalcancers och andra kutana neoplasmer rekommenderas. Därför ska en hudundersökning utföras var 6:e till var 12:e månad. Om misstänkta lesioner upptäcks ska patienten remitteras till en hudläkare
 - Varna patienter för att vara ute i solen utan solskydd
 - Säkerställ att patienter inte samtidigt behandlas med ljusterapi i form av UVB-strålning eller fotokemoterapi med PUVA
- ☐ Fingolimod har en immunhämmande effekt, som predisponerar patienter för en infektionsrisk inklusive opportunistiska infektioner, som kan vara dödliga och ökar risken för att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt de i huden. Läkare ska noggrant övervaka patienter, särskilt de med samtidiga tillstånd eller kända faktorer, såsom tidigare immunhämmande behandling. Övervakningen ska innefatta vaksamhet för både hudcancer och mycosis fungoides. Vid misstanke om lymfom ska behandlingen avbrytas. Om någon av övriga risker som är relaterade till fingolimods immunhämmande effekt misstänks avgör läkaren från fall till fall om behandlingen ska avbrytas.
- ☐ Epileptiska anfall, inklusive status epilepticus, har rapporterats. Läkare ska vara uppmärksamma på epileptiska anfall, särskilt hos patienter med underliggande tillstånd eller med epilepsi i den egna eller familjens anamnes
- ☐ Gör en årlig bedömning av nytta och risk med fingolimod behandling för varje patient, särskilt pediatrika patienter

Efter avslutad behandling

- ☐ Upprepa förstadosövervakningen vid återinsättning av behandlingen om behandlingen avbryts under
 - minst 1 dag under de första 2 behandlingsveckorna
 - mer än 7 dagar under behandlingsvecka 3 och 4
 - mer än 2 veckor efter den första behandlingsmånaden
- ☐ Instruera patienterna att omedelbart rapportera symtom på infektion till sin förskrivande läkare under och upp till 2 månader efter avslutad behandling
- ☐ Instruera patienten att vara uppmärksam på tecken på encefalit, meningit eller meningoencefalit, infektion och PML
- ☐ Informera fertila kvinnor, inklusive tonårsflickor, deras föräldrar, och vårdnadshavare om att en effektiv preventivmetod måste användas i 2 månader efter avslutad behandling på grund av de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med fingolimod

- ☐ Informera patienter som avslutar behandlingen med fingolimod därför att de planerar att skaffa barn om att sjukdomen kan bli aktiv på nytt
- ☐ Allvarliga återfall av sjukdomen har observerats i sällsynta fall hos vissa patienter som avbryter behandlingen med fingolimod. Vaksamhet med avseende på ett allvarligt skov efter avslutad behandling rekommenderas
- ☐ Vid återfall med exceptionellt hög sjukdomsaktivitet ska patienterna övervakas för relevanta tecken och symtom och lämplig behandling inledas vid behov

Sammanfattande särskild vägledning för pediatrika patienter

- ☐ Överväg ett fullständigt vaccinationsschema innan behandling med fingolimod påbörjas
- ☐ Informera patienterna och deras föräldrar/vårdnadshavare om fingolimods immunhämmande effekter
- ☐ Fysisk utvecklingsbedömning enligt Tanner, samt kontroll av längd och vikt, ska ingå i standardbehandlingen
- ☐ Utför kardiovaskulär övervakning
- ☐ Utför förstadosövervakning vid behandlingsstart på grund av risken för bradyarytmi
- ☐ Upprepad övervakning hos pediatrika patienter när dosen fingolimod ökas från 0,25 mg till 0,5 mg en gång dagligen⁸
- ☐ Betona vikten av att följa behandlingen, i synnerhet vad gäller behandlingsavbrott och behovet av upprepade övervakningar
- ☐ Övervaka patienten för tecken och symtom på depression och ångest
- ☐ Ge vägledning om anfallsövervakning

RAPPORTERING AV BIVERKNINGAR

Rapportera alla biverkningar som misstänks bero på Fingolimod Medical Valley till Läkemedelsverket, via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

<https://www.lakemedelsverket.se/sv/rapportera-biverkningar>

KONTAKTUPPGIFTER

För information, frågor om och beställning av riskhanteringsmaterial för Fingolimod Medical Valley, kontakta Medical Valley via safety@medicalvalley.se

⁸För pediatrika patienter (i åldern ≥ 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen fingolimod 0,25 mg en gång dagligen för patienter som väger ≤ 40 kg och 0,5 mg en gång dagligen för patienter som väger > 40 kg. Övriga doseringar är ej godkända.



MEDICAL VALLEY
GENERIC PHARMACEUTICALS