

Checklista för läkare:

Sammanfattning av rekommendationer vid behandling med Fingolimod Orion

Produktresumén för Fingolimod Orion finns att tillgå på följande hemsidor:
www.lakemedelsverket.se och www.fass.se

Att tänka på vid val av Fingolimod Orion-patienter

Fingolimod Orion 0,5 mg hårda kapslar är lämpligt för vuxna och pediatrika patienter (≥ 10 år, >40 kg) för behandling av mycket aktiv RRMS*. Även om många patienter kan vara lämpliga för behandling, beskriver detta dokument de patienter för vilka fingolimod är kontraindicerat eller inte rekommenderas.

Att tänka på vid behandlingsstart

Vid behandlingsstart framkallar Fingolimod Orion 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. För ytterligare information, se ”Vid behandlingsstart”.

Lämpliga patienter

Vuxna och pediatrika patienter (≥ 10 år, >40 kg) som inte har svarat på en fullständig och adekvat behandlingskur med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling samt patienter med snabb utveckling av svår RRMS*.

Kontraindikationer

Känt immunbristsyndrom, patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner (inklusive patienter med nedsatt immunförsvar), svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner, kända aktiva maligniteter, gravt nedsatt leverfunktion. 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 sinusknuta (sick sinus syndrome), om de inte har en pacemaker. Patienter med ett QTc-intervall på ≥ 500 ms vid behandlingsstart. Patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt. Gravida kvinnor, ammande kvinnor, fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor) som inte använder en effektiv preventivmetod samt patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Rekommenderas ej

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

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

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

Behandling med betablockerare, hjärtfrekvenssänkande kalciumblockerare[‡] eller andra substanser som sänker hjärtfrekvensen[§]

- 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

* Fingolimod Orion 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 (som väger >40 kg) 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.

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

‡ Inkluderar verapamil och diltiazem.

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

Rekommenderade steg för hantering av patienter som behandlas med Fingolimod Orion

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

Innan behandlingen påbörjas

- Fingolimod Orion 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-intervallet*, 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. ivabradin, digoxin, 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).
- Innan behandling med fingolimod inleds, ska en MRT från utgångsläget finnas tillgänglig (vanligtvis inom 3 månader) som referens.
- 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.
- Några fall av akut leversvikt som kräver levertransplantation och kliniskt signifikant leverskada har rapporterats. Fastställ aktuella (högst 6 månader gamla) transaminas- och bilirubinnivåer.
- Fastställ aktuellt (högst 6 månader gammalt eller efter utsättning av föregående behandling) blodstatus, inklusive nivåer av absolutantal lymfocyter.
- En av fingolimods centrala farmakodynamiska effekter är en dosberoende minskning av antalet perifera lymfocyter till 20-30 % av utgångsvärdet.
- Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare) om att Fingolimod Orion är kontraindicerat hos gravida kvinnor och fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod.
- Fingolimod Orion 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 Orion.
- Ge alla patienter, föräldrar (eller lagliga ställföreträdare) och vårdnadshavare patientkortet med graviditetsinformation.
- Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor 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.
- 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 basalcellscancer eller andra kutana neoplasmer (inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposi sarkom och merkelcellskarcinom) upptäcks.
- Ge patienter, föräldrar och vårdnadshavare guiden för patienter, föräldrar och vårdnadshavare.

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

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 Orion en gång dagligen*.

Samma övervakning ska genomföras när behandlingen med Fingolimod Orion 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 Orion inte rekommenderas (se "Rekommenderas ej") 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 symtom på bradykardi, med puls och BT-kontroller varje timme. Om patienten får symtom, fortsatt övervakningen tills de avklingat.
 - Kontinuerligt (realtids-) EKG rekommenderas under hela 6-timmarsperioden
- Registrera EKG efter 6 timmar.
- Behövde patienten farmakologisk intervention någon gång under övervakningsperioden?
 - Ja; Förlängd övervakning över natten på medicinsk enhet. Upprepa förstadosövervakningen även vid andra dosen fingolimod.

- Nej; ↓

- Förekom AV-block grad III någon gång under övervakningsperioden?
 - Ja; Förläng övervakningen åtminstone över natten, tills symtomen har avklingat.
 - Nej; ↓

Föreligger något av följande vid övervakningsperiodens slut?

- HF <45 slag/min hos vuxna, <55 slag/min hos pediatrika patienter i åldern ≥12 år, eller <60 slag/min hos pediatrika patienter i åldern 10 till <12 år
- EKG visar nyuppkommet AV-block II eller högre eller QTc-intervall ≥500 ms
 - Ja; Förläng övervakningen åtminstone över natten, tills symtomen har avklingat.
 - Nej; ↓
- Är hjärtfrekvensen vid övervakningsperiodens slut den lägsta sedan den första dosen gavs?
 - Ja; Förläng övervakningen med minst 2 timmar tills hjärtfrekvensen ökar.
 - Nej; ↓

Förstadosövervakningen är klar.

EKG = elektrokardiogram

QTc = hjärtfrekvenskorrigerat QT-intervall

*För pediatrika patienter (i åldern ≥10 år, som väger >40 kg) är den rekommenderade dosen för Fingolimod Orion 0,5 mg en gång dagligen. Fingolimod Orion 0,5 mg kapslar är inte lämpliga för pediatrika patienter med en kroppsvikt ≤40 kg, för dessa patienter rekommenderas 0,25 mg kapsel en gång dagligen.

Under behandling

- 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 historia med uveit.
 - Instruera patienter att omedelbart rapportera eventuella synstörningar under behandlingen.
 - Undersök ögonbotten, inklusive makula, och avbryt behandling om makulaödem bekräftas.
- Instruera patienterna att rapportera tecken och symtom på infektioner omedelbart till sin förskrivare under och upp till två månader efter att behandlingen har avslutats.
 - Utför snabb diagnostisk utvärdering hos patient med symtom och tecken som överensstämmer med encefalit, meningit eller meningoencefalit; lämplig behandling ska initieras om det diagnostiseras.
 - Allvarliga, livshotande och ibland dödliga fall av encefalit, meningit eller meningoencefalit orsakade av herpes simplex-virus (HSV) och VZV har rapporterats när som helst under behandling med fingolimod. Om herpesencefalit, meningit eller meningoencefalit uppträder bör fingolimod sättas ut och lämplig behandling för respektive infektion ges.
 - Kryptokockmeningit (ibland med dödlig utgång) har rapporterats efter cirka 2-3 års behandling, även om det exakta sambandet med behandlingstiden inte är känt. Genomför snabb diagnostisk utvärdering av patienter med symtom och tecken (t.ex. huvudvärk åtföljd av psykiska förändringar såsom förvirring, hallucinationer och/eller personlighetsförändringar). Om kryptokockmeningit diagnostiseras, bör behandling med fingolimod avbrytas och lämplig behandling sättas in. Ett tvärvetenskapligt samråd (dvs. med specialist på infektionssjukdom) bör göras om återinsättning av fingolimod är motiverad.

- Var uppmärksam på kliniska symtom eller MRT-fynd som kan tyda på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). MRT kan övervägas som en del av en ökad vaksamhet hos patienter med ökad risk för PML. Vid misstanke om PML bör MRT göras omedelbart för diagnostiska ändamål och behandling med Fingolimod Orion 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.
- Kontrollera blodstatus regelbundet under behandlingen, vid 3 månader och därefter årligen; avbryt behandlingen vid bekräftat absolut antal lymfocyter $<0,2 \times 10^9$ /liter*.
- Under och upp till två månader efter att behandlingen har avslutats:
 - Kan vaccinationer vara mindre effektiva.
 - Kan användning av levande, försvagade vacciner medföra en risk för infektioner och ska därför undvikas.
- Några fall av akut leversvikt som kräver levertransplantation och kliniskt signifikant leverskada har rapporterats hos patienter som behandlas med fingolimod. Leverfunktionen ska därför övervakas noga
 - Färska (dvs. inom de senaste 6 månaderna) levertransaminas- och bilirubinvärden ska finnas tillgängliga innan behandlingen påbörjas.
 - I avsaknad av kliniska symtom ska levertransaminaser och serumbilirubin kontrolleras månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandling och därefter periodiskt fram till 2 månader efter avslutad behandling med fingolimod.
 - Under behandling, i avsaknad av kliniska symtom, om levertransaminaser är
 - större än 3 men mindre än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) utan ökning av serumbilirubin, bör tätare kontroller införas, inklusive mätning av serumbilirubin och alkaliskt fosfatas (ALP) för att avgöra om ytterligare ökning inträffar och för att urskilja om det finns en alternativ etiologi för nedsatt leverfunktion
 - minst 5 gånger ULN eller minst 3 gånger ULN associerade med någon ökning av serumbilirubin, ska behandling med fingolimod avbrytas. Leverövervakning ska fortsätta
 - Om levertransaminaser återgår till det normala (inklusive om en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion upptäcks) kan fingolimod återinsättas baserat på en noggrann nytta-riskbedömning hos patienten.
- Hos patienter som utvecklar symtom som tyder på leverdysfunktion, ska leverenzymerna och bilirubin kontrolleras omedelbart och behandlingen ska sättas ut om allvarlig leverskada bekräftas.
- Kvinnor ska inte bli gravida under behandling. En kvinna som blir gravid ska avbryta behandlingen. Fingolimod Orion 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 Orion fosterskadande effekter.
- Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare) om att en effektiv preventivmetod måste användas under behandling och i minst 2 månader efter att behandlingen har avslutats. Graviditetstester ska utföras regelbundet med lämpligt intervall.
- Fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor, deras föräldrar/vårdnadshavare, eller lagliga ställföreträdare) måste informeras om de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med fingolimod.
- Försäkra dig om att fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor), deras föräldrar (eller lagliga ställföreträdare) och vårdnadshavare får regelbunden information med stöd av patientkortet med graviditetsinformation.
- 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 och kan öka risken för utveckling av lymfom (inklusive mycosis fungoides) och andra maligniteter (särskilt i huden) liksom allvarliga opportunistiska

infektioner. Övervakningen ska innefatta vaksamhet för både hudcancer och mycosis fungoides. Patienter ska övervakas noga under behandlingen, särskilt de med samtida tillstånd eller kända faktorer, t.ex. tidigare immunhämmande terapi, och behandlingen ska avbrytas vid misstänkt risk. Behandling med Fingolimod Orion ska avbrytas vid misstänkt lymfom. Utsättning av behandlingen bör övervägas efter bedömning från fall till fall för de patienter med misstänkt risk.

- Krampanfall, inklusive status epilepticus, har rapporterats. Var uppmärksam på kramper, särskilt hos patienter med underliggande tillstånd eller med epilepsi i den egna eller familjens anamnes.
- Övervaka pediatrika patienter avseende tecken och symtom på depression och ångest.
- Gör en årlig bedömning av nyttan och risk med Fingolimod Orion behandling för varje patient, särskilt pediatrika patienter.

*Godkänd dos av Fingolimod Orion är 0,5 mg en gång dagligen när behandling återupptas eftersom andra behandlingsregimer inte godkänts. Andra fingolimod-produkter ska användas för dosering 0,25 mg en gång dagligen till pediatrika patienter (≥ 10 år) med en kroppsvikt ≤ 40 kg.

Efter behandlingsuppehåll eller 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 meningitinfektion och PML.
- Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/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 Orion.
- Vid graviditet (avsedd eller oavsiktlig) under behandling, eller upp till 2 månader efter avslutad behandling med fingolimod, bör medicinsk rådgivning ges om risken för skadliga effekter på fostret i samband med behandling med fingolimod, och ultraljudsundersökningar ska utföras.
- Informera kvinnor som avslutar behandlingen med Fingolimod Orion därför att de planerar att skaffa barn om att sjukdomen kan bli aktiv på nytt.
- Vaksamhet med avseende på ett allvarligt skov efter avslutad behandling rekommenderas.
 - I händelse av allvarliga skov ska lämplig behandling sättas in efter behov.

Sammanfattande särskild vägledning för pediatrika patienter

- Överväg ett fullständigt vaccinationsschema innan behandling med Fingolimod Orion 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.
- Upprepa förstadosövervakningen hos pediatrika patienter när dosen fingolimod ökas från 0,25 mg till 0,5 mg Fingolimod Orion en gång dagligen*.
- Betona vikten av att fullfölja behandlingen för patienterna, deras föräldrar och andra vårdnadshavare, i synnerhet vad gäller behandlingsavbrott och behovet av upprepad förstadosövervakning.
- Ge specifik vägledning gällande graviditet och lämna ut patientkortet med graviditetsinformation till fertila ungdomar och deras föräldrar/vårdnadshavare.

- Övervaka pediatrika patienter för tecken och symtom på depression och ångest.
- Vägled patienterna om anfallsövervakning.
- Alla varningar och försiktighetsåtgärder samt övervakning för vuxna gäller också för pediatrika patienter.

*Godkänd dos av Fingolimod Orion är 0,5 mg en gång dagligen (andra fingolimod-produkter ska användas för dosering 0,25 mg en gång dagligen till pediatrika patienter (≥ 10 år) med en kroppsvikt ≤ 40 kg).

Rapportering av biverkningar:

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket:

Kontaktuppgifter till Läkemedelsverket för rapportering av biverkningar:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

För information och frågor om Orion Pharmas produkter:

medinfo@orionpharma.com