



Checklista för läkare:

**Sammanfattning av
rekommendationer vid
behandling med GILENYA[®]
(fingolimod)**

Att tänka på vid val av GILENYA®-patienter

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

Att tänka på vid behandlingsstart

Vid behandlingsstart framkallar Gilenya 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.

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 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 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 samt patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Patienter som inte ska behandlas med GILENYA

- Ammande kvinnor

Rekommenderas ej

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-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**

*Gilenya 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.

†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.

¶Se nedan för ytterligare vägledning för kvinnor i fertil ålder.

Rekommenderade steg för hantering av patienter som behandlas med GILENYA

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

Innan behandlingen påbörjas

- Gilenya 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. 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 Gilenya är kontraindicerat hos gravida kvinnor och fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod
- Gilenya 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 Gilenya
- Ge alla patienter, föräldrar 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 Gilenya en gång dagligen*.

Samma övervakning ska genomföras när behandlingen med Gilenya 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 Gilenya 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

Behövde patienten farmakologisk intervention någon gång under övervakningsperioden?



NEJ



JA

Förläng övervakning över natten på medicinsk enhet. Upprepa förstadosövervakningen även vid andra dosen Gilenya

Förekom AV-block grad III någon gång under övervakningsperioden?



NEJ



JA

Förläng övervakningen åtminstone över natten, tills symptomen har avklingat

Föreligger något av följande vid övervakningsperiodens slut?

- HF < 45 slag/min, < 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



NEJ



JA

Förläng övervakningen åtminstone över natten, tills symptomen har avklingat

Är hjärtfrekvensen vid övervakningsperiodens slut den lägsta sedan den första dosen gavs?



NEJ



JA

Förläng övervakningen med minst 2 timmar tills hjärtfrekvensen ökar

Förstadosövervakningen är klar

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

*För pediatrika patienter (i åldern ≥ 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen Gilenya 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.

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 historia med uveit
- Instruera patienterna att rapportera tecken och symtom på infektioner omedelbart till sin förskrivare under och upp till två månader efter behandling med Gilenya
 - 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 under behandling med GILENYA
 - 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 Gilenya 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 $<0.2 \times 10^9/L^*$
- Några fall av akut leversvikt som kräver 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 Gilenya
 - 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 GILENYA avbrytas. Leverövervakning ska fortsätta. Om serumnivåerna återgår till normala (inklusive om en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion upptäcks) kan GILENYA sättas in igen baserat på en noggrann bedömning av nytta-risk hos patienten*
- Kvinnor ska inte bli gravida under behandling. En kvinna som blir gravid ska avbryta behandlingen. Gilenya 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 Gilenyas fosterskadande effekter
- Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor 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
- Fertila kvinnor, inklusive tonårsflickor, deras föräldrar och vårdnadshavare (eller lagliga ställföreträdare) måste informeras om de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med Gilenya
- Försäkra dig om att fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor), deras föräldrar (eller lagliga ställföreträdare) och vårdnadshavare får regelbunden information med stöd av patientkortet med graviditetsinformation
- För att bestämma effekterna av exponering av Gilenya hos gravida kvinnor med MS, uppmanas läkare att rapportera gravida patienter som kan ha behandlats med Gilenya någon gång under graviditeten (från 8 veckor före sista menstruationen och framåt) till Gilenya graviditetsregister på 031-342 47 85 eller www.gilenyapregnancyregistry.com. Därigenom kan patienterna följas upp genom PRIM (Pregnancy Outcomes Intensive Monitoring Program). Rapportering av biverkningar kan också ske genom www.report.novartis.com
- 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

*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.

Under behandlingen (forts.)

- Gilenya 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 samtidiga tillstånd eller kända faktorer, t.ex. tidigare immunhämmande terapi, och behandlingen ska avbrytas vid misstänkt risk
- Krampanfall, inklusive status epilepticus, har rapporterats. Läkare ska vara uppmärksamma 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 Gilenya-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 symptom 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 Gilenya
- Informera kvinnor som avslutar behandlingen med Gilenya 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
- Vid återfall med exceptionellt hög sjukdomsaktivitet ska lämplig behandling inledas vid behov

Sammanfattande särskild vägledning för pediatrika patienter

- Överväg ett fullständigt vaccinationsschema innan behandling med Gilenya påbörjas
- Informera patienterna och deras föräldrar/vårdnadshavare om Gilenyas 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 Gilenya ökas från 0,25 mg till 0,5 mg en gång dagligen*
- Betona vikten av att fullfölja behandlingen för patienterna, i synnerhet vad gäller behandlingsavbrott och behovet av upprepad förstadosövervakning
- Övervaka patienten för tecken och symtom på depression och ångest
- Vägled patienterna om anfallsövervakning

*För pediatrika patienter (i åldern ≥ 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen Gilenya 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.

GILENYA[®] (fingolimod)

För fullständig produktresumé se fass.se

Misstänkta biverkningar ska rapporteras till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se

Novartis Sverige AB
Box 1218, 164 28 Kista
www.novartis.se

