

Fingolimod Zentiva (fingolimod) **Checklista för förskrivande läkare**

Viktiga punkter att komma ihåg före, under och efter behandling

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av materialet.
För mer information kontakta Zentiva.

Innehållsförteckning

ÖVERVÄGANDE I FINGOLIMOD-PATIENTVAL	2
Övervägande vid påbörjande av behandling.....	2
Kontraindikationer.....	2
Behandling rekommenderas inte	3
INNAN BEHANDLING PÅBÖRJAS	4
PROCEDUR VID BEHANDLINGSSTART	6
Övervaka i minst 6 timmar	7
UNDER BEHANDLING	8
EFTER AVSLUTAD BEHANDLING	11
SAMMENFATTNING AV VÄGLEDNING SÄRSKILT FÖR PEDIATRISKA PATIENTER	11

ÖVERVÄGANDE I FINGOLIMOD-PATIENTVAL

Fingolimod kan användas till vuxna och pediatrika patienter (≥ 10 år gammal med en kroppsvikt > 40 kg) för att behandla mycket aktiv skovvis förlöpande MS (RRMS)*. Medan många patienter kan vara lämpliga för behandling, belyser följande avsnitt patienter där fingolimod är kontraindicerat eller där behandling inte rekommenderas.

Övervägande vid påbörjande av behandling

Fingolimod framkallar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning vid behandlingsstart. Patienter ska omedelbart rapportera symtom som indikerar sänkt hjärtfrekvens (till exempel svindel, yrsel, illamående, eller hjärtklappning) efter den första dosen av fingolimod. Alla patienter ska övervakas i minst 6 timmar efter behandlingsstart. Nedan följer en kort översikt över krav på övervakning. Se sidan 6 och 7 för mer information.

Kontraindikationer

- Känt immunbristsyndrom
- Patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner (inklusive de som står på immunsuppressiv behandling eller de som har nedsatt immunförsvar på grund av tidigare behandling)
- Svåra aktiva infektioner
- Aktiva kroniska infektioner (hepatit, tuberkulos)
- Kända aktiva maligniteter
- Gravyt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C)
- Patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt (som kräver sjukhusvård) eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt
- Patienter med allvarliga hjärtarytmier, som kräver behandling med antiarytmiska läkemedel av klass Ia eller klass III
- Patienter (utan pacemaker) med atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome),
- Patienter med ett QTc-intervall ≥ 500 ms vid behandlingsstart
- Gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor) som inte använder en effektiv preventivmetod
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne

* 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 fullständig och adekvat behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling, eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid MRT av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

Följande patienter ska inte behandlas med fingolimod

- Kvinnor som ammar
- Fingolimod har inte studerats hos patienter med arytmier som kräver behandling med antiarytmiska läkemedel av klass Ia eller klass III. Fingolimod ska inte användas samtidigt med dessa läkemedel.

Behandling rekommenderas inte	
Överväg bara efter nytta-riskbedömning och konsultation med en kardiolog	
Sinoatrialt block, tidigare symptomatisk bradykardi eller återkommande synkope, betydande QT-förlängning [†] , hjärtstillestånd i anamnesen, okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné	▶ Förlängd övervakning åtminstone över natten är rekommenderad ▶ Rådfråga en kardiolog angående lämplig övervakning av första dosen
Samtidig behandling med betablockerare, kalciumflödeshämmare som minskar hjärtfrekvensen [‡] eller andra substanser som kan minska hjärtfrekvensen [§] .	▶ Rådfråga en kardiolog angående möjlighet att byta till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen ▶ Om det inte är möjligt att byta läkemedel, ska övervakningen förlängas åtminstone över natten

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

[‡] t.ex. verapamil eller diltiazem

[§] t.ex. ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin

Läkarens checklista

Rekommenderade steg för att hantera patienter som får Fingolimod

Checklistan och schemat som följer är avsedda att hjälpa till att hantera patienter som får fingolimod.

Checklistan innehåller viktiga steg och överväganden att följa när patienten påbörjar, fortsätter eller avslutar behandlingen.

Patientens namn	
Födelsedatum	
Kön	☐ Man ☐ Kvinna
Datum för behandlingsstart	
Läkarens namn	
Sjukhus	

Datum:	
INNAN BEHANDLING PÅBÖRJAS	
☐	Säkerställ att patienten inte samtidig tar antiarytmiska läkemedel av klass Ia eller klass III.
☐	Genomför mätning av baslinje-elektrokardiogram (EKG) och blodtryck.
☐	Innan behandling med fingolimod inleds, ska en MRT från utgångsläget finnas tillgänglig (vanligtvis inom 3 månader) som referens.
☐	Behandling med fingolimod rekommenderas inte till följande patienter, såvida inte förväntade fördelar uppväger de potentiella riskerna: Patienter med sinoatrialt block, tidigare symptomatisk bradykardi eller återkommande synkope, betydande QT-förlängning^{**}, hjärtstillestånd i anamnesen, okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné ☐ Rådfråga en kardiolog innan behandlingen påbörjas för att avgöra den lämpligaste övervakningen vid behandlingsstart. Det rekommenderas förlängd övervakning åtminstone över natten. Patienter med samtidig behandling med betablockerare, kalciumflödeshämmare som minskar hjärtfrekvensen (till exempel verapamil eller diltiazem) eller andra substanser som kan minska hjärtfrekvensen (till exempel ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin) ☐ Rådfråga en kardiolog angående möjligheten att byta till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen innan behandlingen påbörjas ☐ Om det inte är möjligt att byta läkemedel, rådfråga en kardiolog för att avgöra den lämpligaste övervakningen vid behandlingsstart. Det rekommenderas förlängd övervakning åtminstone över natten.

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

☐	För pediatrika patienter: bedöm Tannerskala, mät längd och vikt, och överväg ett komplett vaccinationsprogram enligt nuvarande riktlinjer för vaccination.
☐	Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel ska inte samadministreras på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet. Av samma anledning, bör ett beslut om att använda långvarig samtidig behandling med kortikosteroider fattas efter noggrant övervägande.
☐	Nytagna (dvs. högst 6 månader gamla) transaminas- och bilirubinvärden ska finnas tillgängliga.
☐	Nytagna (dvs. högst 6 månader gamla eller värden tagna efter utsättning av tidigare behandling) gällande fullständig blodstatus (CBC) inklusive absolut antal lymfocyter, ska finnas tillgängliga innan behandlingen påbörjas. Dosberoende minskning av antalet perifera lymfocyter till 20-30 % av utgångsvärdet, är en vanlig farmakodynamisk effekt av fingolimod.
☐	Fingolimod är teratogent. Kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor) måste uppvisa ett negativt graviditetstest innan behandlingen påbörjas. Graviditetstesten upprepas med lämpliga intervaller under behandlingen.
☐	Informera kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare) om de allvarliga riskerna som föreligger för fostret vid behandling med fingolimod.
☐	Ge alla patienter, föräldrar (eller juridiska ombud) och vårdnadshavare "Patientkort med graviditetsinformation".
☐	Informera kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor) om att de inte får bli gravid under behandlingen, och att de måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen samt i två månader efter avslutad behandling. Rådgivningen görs med stöd av patientkort innehållande graviditetsinformation.
☐	Skjut upp behandlingsstart för patienter med svår aktiv infektion till dess att patienten har återhämtat sig.
☐	Human papillomvirus- (HPV-) infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknadsgodkännandet. Cancerscreening, inklusive Pap-test, och vaccination mot HPV-relaterad cancer rekommenderas enligt standardbehandling.
☐	Kontrollera status med avseende på antikroppar för varicella zoster-virus (VZV) hos patienter utan konfirmerad anamnes på vattkoppor eller dokumentation av ett komplett vaccinationsprogram mot vattkoppor. Ett komplett varicella-vaccinationsprogram för antikroppsnegativa patienter rekommenderas och behandlingsstarten skjuts upp 1 månad så att vaccinet hinner få full effekt.
☐	Gör en oftalmologisk bedömning av patienter som tidigare haft uveit eller diabetes mellitus.
☐	Gör en dermatologisk undersökning. Patienten bör remitteras till en dermatolog om misstänkta skador, som potentiellt indikerar basalcelskancer (BCC) eller andra kutana neoplasier (inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposi sarkom och Merkelcellskarcinom) upptäcks.
☐	Ge alla patienter, föräldrar och vårdnadshavare "Guide för patienter/föräldrar/vårdnadshavare".

PROCEDUR VID BEHANDLINGSSTART

Alla patienter, inklusive pediatrika patienter, måste övervakas i minst 6 timmar under behandlingsstart, enligt beskrivningen i proceduren nedan.

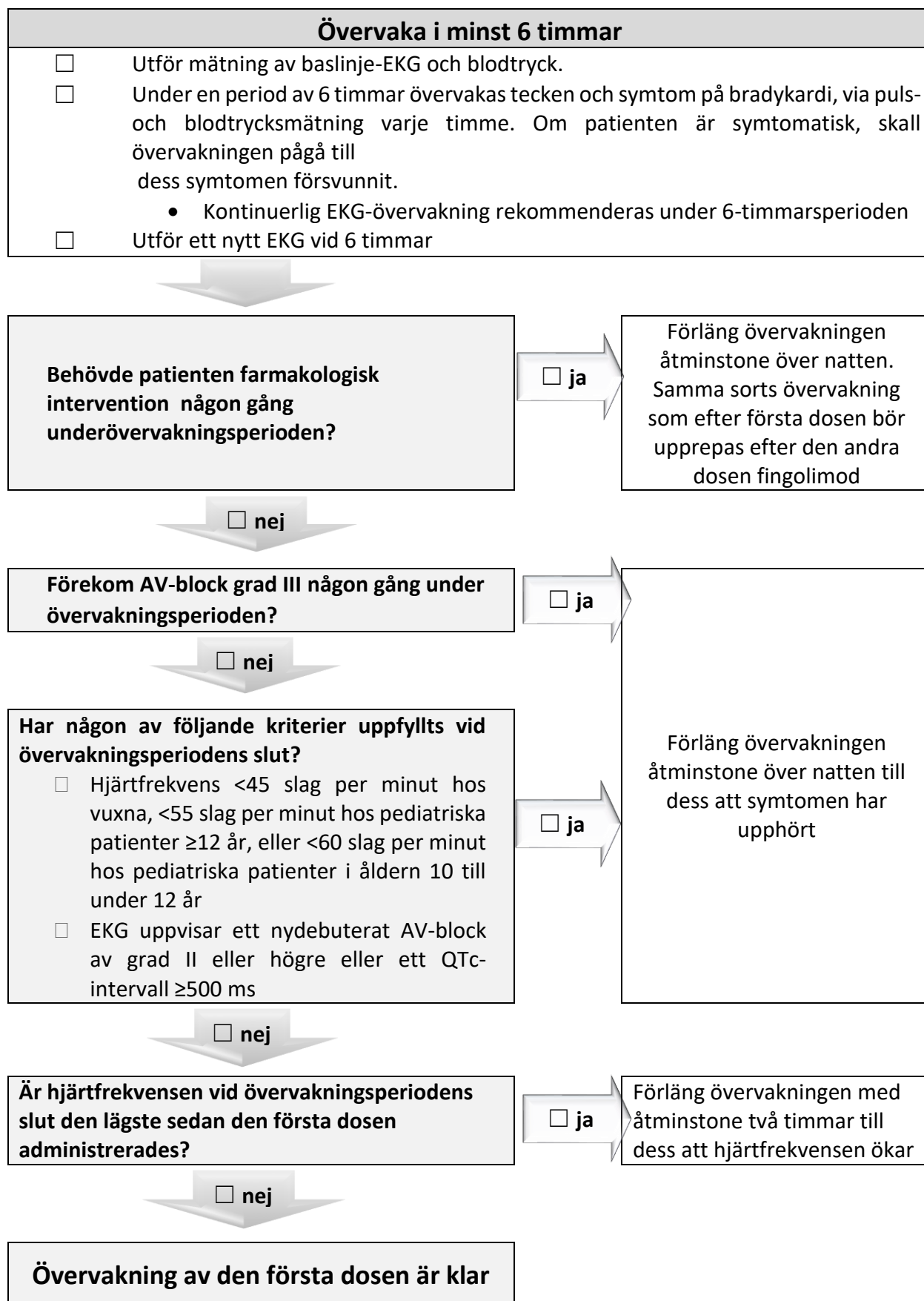
Övervakningsförfarande bör också följas:

- För pediatrika patienter om deras dagliga dos fingolimod ökas från 0,25 mg till 0,5 mg^{††}.
- Vid återstart av behandlingen med fingolimod som avbrutits
 - En dag eller längre inom de första två veckorna av behandlingen
 - Mer än 7 dagar under vecka 3 och 4 av behandlingen
 - Mer än 2 veckor efter den första behandlingsmånaden

För patienter för vilka fingolimod inte rekommenderas (se sidan 3), bör kardiolog rådfrågas angående lämplig övervakning. Övervakning åtminstone över natten rekommenderas för denna grupp.

^{††} Hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt.

Eftersom Fingolimod Zentiva finns endast som 0,5 mg kapslar, är det inte lämpligt för användning hos barn med kroppsvikt ≤40 kg. Andre doseringsregimer har inte godkänts för Fingolimod Zentiva.



EKG=elektrokardiogram; QTc=hjärtfrekvenskorrigerat QT-intervall

Datum:	
UNDER BEHANDLING	
☐	En fullständig oftalmologisk bedömning rekommenderas: • 3–4 månader efter påbörjad behandling för tidig upptäckt av nedsatt syn på grund av läkemedelsinducerat makulaödem. • Under behandling hos patienter med diabetes mellitus eller uveit i anamnesen.
☐	Instruera patienten att genast rapportera tecken och symptom på infektion till sin förskrivare. Rapportering ska ske under behandling och upp till två månader efter avslutad behandling. • Utför snabb diagnostisk utvärdering hos patient med symptom och tecken som överensstämmer med encefalit, meningit eller meningoencefalit; lämplig behandling ska initieras om det diagnostiseras - Patienter med symptom och tecken som överensstämmer med kryptokockmeningit (t.ex. huvudvärk åtföljd av mentala förändringar såsom förvirring, hallucinationer och/eller personlighetsförändringar) bör genomgå omedelbar diagnostisk utvärdering. Om diagnosen uppstår bör fingolimod sättas ut och lämplig behandling sättas in. Råd från en infektionsspecialist bör ges innan återinsättning av fingolimod övervägs. - Allvarliga, livshotande och ibland dödliga fall av encefalit, hjärnhinneinflammation eller meningoencefalit orsakad av herpes simplexvirus (HSV) och VZV rapporterades under behandling med fingolimod. - Rapporter om kryptokockmeningit (ibland dödlig) har mottagits efter cirka 2–3 års behandling, även om ett exakt samband med behandlingstiden är okänt. • Var uppmärksam på kliniska symptom eller MR-fynd som tyder på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Om PML misstänks bör behandling med fingolimod avbrytas tills PML har uteslutits. - Fall av PML har inträffat efter cirka 2-3 års monoterapibehandling, även om ett exakt samband med behandlingens varaktighet är okänt. • Avbryt behandlingen under allvarliga infektioner.
☐	Bedömningar av fullständig blodstatus (CBC) är rekommenderat periodvis under behandling, vid månad 3 och minst varje år därefter. Bekräftas ett absolutantal lymfocyter $<0,2 \times 10^9/l$, bör detta leda till behandlingsavbrott^{††}.
☐	Vissa fall av akut leversvikt som kräver levertransplantation och kliniskt signifikant leverskada har rapporterats • Under behandling, i frånvaro av kliniska symptom:

^{††} Hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt.

Eftersom Fingolimod Zentiva finns endast som 0,5 mg kapslar, är det inte lämpligt för användning hos barn med kroppsvikt ≤ 40 kg. Andra doseringsremiger har inte godkänts för Fingolimod Zentiva.

	- Kontrollera levertransaminaser och serumbilirubin vid månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandlingen och därefter regelbundet till 2 månader efter att fingolimod utsätts. - Om levertransaminaserna är högre än 3 men lägre än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) utan ökning av serumbilirubin, bör mer frekvent övervakning, inklusive mätning av serumbilirubin och alkaliskt fosfatas (ALP), göras för att avgöra om ytterligare ökningsinträffar och för att urskilja om en alternativ etiologi för leverdysfunktion föreligger. - Om levertransaminaserna är minst 5 gånger högre än ULN eller minst 3 gånger högre än ULN i samband med någon ökning av serumbilirubin, bör fingolimod sättas ut. Leverövervakning bör fortsätta. Om serumnivåerna återgår till det normala (inklusive om en alternativ orsak till leverdysfunktionen upptäcks) kan fingolimod återupptas baserat på en noggrann nytta-riskbedömning av patienten*. • Patienter som utvecklar symtom som tyder på leverdysfunktion bör omedelbart kontrollera leverenzymerna och bilirubin och behandlingen bör avbrytas om betydande leverskada bekräftas. Behandlingen bör inte återupptas om inte en rimlig alternativ etiologi för tecken och symtom på leverskada kan fastställas.
☐	Under behandling och upp till två månader efter behandling: • Vaccination kan vara mindre effektiv. • Levande, försvagade vacciner kan medföra en risk för infektioner och ska därför undvikas.
☐	Kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor) får inte bli gravida under behandling. Behandlingen måste avbrytas om en kvinna blir gravid. Fingolimod måste stoppas två månader innan graviditet planeras och eventuellt återfall av sjukdomsaktivitet efter avslutad behandling bör beaktas. • Informera kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor och föräldrar/vårdnadshavare) om att en effektiv preventivmetod måste användas under och upp till två månader efter avslutad behandling. • Graviditetstester måste upprepas med lämpliga intervall • Kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor och föräldrar/vårdnadshavare) måste informeras om de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med fingolimod. • Säkerställ att kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor och föräldrar/vårdnadshavare) får regelbunden rådgivning och att rådgivningen stöds av "Patientkort med graviditetsinformation".
☐	Vaksamhet för basalcellscancer och andra kutana neoplasier (inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposi sarkom och Merkelcellskarcinom) är motiverad. En medicinsk utvärdering av huden rekommenderas var 6-12 månad, och patienten bör remitteras till en dermatolog om misstänkta skador upptäcks. Patienten måste genast informera läkare om de upptäcker några hudknutor (till exempel blanka, pärlskimrande knutor), fläckar eller öppna sår som inte läker inom några veckor. Symtom på hudcancer kan inkludera onormal tillväxt av hudvävnad eller hudförändringar (till exempel onormala födelsemärken) som över tid ändrar färg, form och storlek.

	• Varna patienten för att utsätta sig för solljus utan att använda skydd • Säkerställ att patienten inte får samtidig behandling med UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.
☐	Fingolimod har en immunhämmande effekt, som predisponerar patienten för en infektionsrisk, inklusive opportunistiska infektioner som kan vara dödliga, och ökar risken för att utveckla lymfom (inklusive mycosis fungoides) och andra maligniteter (särskilt de i huden). Läkare bör noggrant övervaka patienter under behandling, särskilt de med samtidigt pågående tillstånd eller kända faktorer, såsom tidigare immunhämmande behandling. Övervakningen bör inkludera vaksamhet för både hudmaligniteter och mycosis fungoides. Om risk misstänks föreligga görs bedömning, från fall till fall, huruvida behandlingen bör avbrytas.
☐	Fall av kramper, däribland status epilepticus, har rapporterats. Vaksamhet för krampanfall, särskilt hos patienter med underliggande tillstånd eller med epilepsi i anamnesen eller i familjen, rekommenderas.
☐	Var vaksam på tecken och symtom på depression och ångest hos pediatrika patienter.
☐	Utvärdera årligen nytta/risk förhållandet, av behandling med fingolimod, för varje patient, särskilt för pediatrika patienter.

* Hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt.

Eftersom Fingolimod Zentiva finns endast som 0,5 mg kapslar, är det inte lämpligt för användning hos barn med kroppsvikt ≤40 kg. Andra doseringsregimer har inte godkänts för Fingolimod Zentiva.

Datum:	
EFTER AVSLUTAD BEHANDLING	
☐	Upprepa övervakning liknande den förstados-övervakning som gjordes vid behandlingsstart, när behandlingen avbryts i: • En dag eller mer inom de första 2 veckorna av behandlingen • Mer än 7 dagar under vecka 3 och 4 av behandlingen • Mer än 2 veckor efter den första behandlingsmånaden
☐	Instruera patienten att genast rapportera tecken och symtom på infektion upp till två månader efter avslutad behandling. ☐ Instruera patienten att vara vaksam för tecken på meningit och PML.
☐	Instruera kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor och föräldrar/vårdnadshavare) att en effektiv preventivmetod måste användas i upp till två månader efter avslutad behandling.
☐	Vid graviditet (avsiktlig eller oavsiktlig) under behandling, eller upp till två månader efter avslutad behandling med fingolimod, bör medicinsk rådgivning ges angående risken för skadliga effekter för fostret associerad med behandling med fingolimod. Ultraljudundersökning bör utföras.
☐	Instruera kvinnor som avslutar behandlingen med fingolimod på grund av att de planerar en graviditet, att deras sjukdomsaktivitet kan återvända.
☐	Vaksamhet för risken för allvarlig försämring av sjukdomen efter avbrytande av behandlingen rekommenderas.

Datum:	
SAMMENFATTNING AV VÄGLEDNING SÄRSKILT FÖR PEDIATRISKA PATIENTER	
☐	Överväg ett komplett vaccinationsprogram innan behandlingen med fingolimod påbörjas.
☐	Instruera patienter och deras föräldrar/vårdnadshavare om de immunhämmande effekterna av fingolimod.
☐	Bedöm fysisk utveckling (Tanner-skala), och mät längd och vikt, enligt nuvarande riktlinjer.
☐	Utför kardiovaskulär övervakning.
☐	Utför kardiovaskulär övervakning av första dosen vid behandlingsstart på grund av risken för bradyarytmi.
☐	Upprepa kardiovaskulär övervakning, liknande förstados-övervakningen vid behandlingsstart, hos pediatrika patienter om deras dagliga dos fingolimod ökas från 0,25 mg till 0,5 mg ^{§§} .
☐	Betona (för patienter, deras föräldrar och andra vårdnadshavare) vikten av att behandlingen följs, särskilt om det gäller ett avbrott i behandlingen då behovet av att upprepa den kardiovaskulära förstados-övervakningen likande den vid behandlingsstart finns.
☐	Övervaka patienter för tecken och symtom på ångest och depression.

§§ Hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt.

Eftersom Fingolimod Zentiva finns endast som 0,5 mg kapslar, är det inte lämpligt för användning hos barn med kroppsvikt ≤40 kg. Andra doseringsregimer har inte godkänts för Fingolimod Zentiva.

☐	Instruera om övervakning av krampfall
☐	Ge graviditetsspecifik vägledning inklusive "Patientkort med graviditetsinformation" till fertila tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare.