

Fingolimod Mylan – Checklista för förskrivare

Sammanfattning av rekommendationer före, under och efter behandling

Detta material innehåller viktig säkerhetsinformation om Fingolimod Mylan (fingolimod) och råd om riskminimering.

Denna förskrivarinformation har utvecklats av Mylan och är baserad på beslut av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).

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: www.lakemedelsverket.se.

Att tänka på vid val av Fingolimod Mylan-patienter

Fingolimod är lämpligt för vuxna och pediatrika patienter (≥ 10 år) för behandling av mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS).

Fingolimod Mylan 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 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 gadoliniumladdande lesioner vid magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

Även om många patienter kan vara lämpliga för behandling, fokuserar följande avsnitt på de patienter där Fingolimod Mylan är kontraindicerat eller inte rekommenderas.

Att tänka på vid behandlingsstart

Behandlingsstart framkallar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning. Alla patienter måste övervakas i minst 6 timmar vid behandlingsstart. Nedan följer en kort översikt över kraven på övervakning. Se nedan för mer information.

Kontraindikationer

Fingolimod Mylan är kontraindicerat hos patienter med

- Känt immunbristsyndrom;
- Patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar (inklusive de som står på immunhämmande behandling eller som har hämrat immunsystem på grund av tidigare behandlingar);
- 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 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 ≥ 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.

Patienter som inte ska behandlas med Fingolimod Mylan

- Ammande kvinnor

Rekommenderas ej Behandling ska endast övervägas efter en risk-nyttaanalys och konsultation med kardiolog.	
Sinoatrialt block, tidigare symtomatisk bradykardi, återkommande synkope eller hjärtstillestånd, eller hos patienter med betydande QT-förlängning*, okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné.	<ul style="list-style-type: none">• Förlängd övervakning, åtminstone över natten rekommenderas• Konsultera kardiolog angående lämplig förstadosövervakning
Behandling med betablockerare, kalciumflödeshämmare som minskar hjärtfrekvensen** eller andra substanser som kan minska hjärtfrekvensen***.	<ul style="list-style-type: none">• Konsultera kardiolog angående möjligheten att byta till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen• Om det inte är möjligt att ändra medicinerings ska övervakningen förlängas åtminstone över natten

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

** Inkluderar verapamil och diltiazem.

*** Inkluderar ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare och pilokarpin

Rekommenderade steg för hantering av patienter som behandlas med Fingolimod Mylan

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

Patientens namn: _____

Personnummer: _____

Läkare: _____

Före behandlingen påbörjas	
<input type="checkbox"/>	<p>Fingolimod Mylan rekommenderas inte till följande patienter, såvida inte den förväntade nyttan uppväger de potentiella riskerna:</p> <ul style="list-style-type: none">- Patienter med sinoatrialt block, tidigare symtomatisk bradykardi, återkommande synkope eller hjärtstillestånd, eller hos patienter med betydande QT-förlängning (QTc > 470 ms [kvinnor], QTc > 460 ms [flickor] eller > 450 ms [pojkar och män]), okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné. <p><input type="checkbox"/> Inhämta råd från en kardiolog om den lämpligaste övervakningen vid behandlingsstart; förlängd övervakning åtminstone över natten rekommenderas</p> <ul style="list-style-type: none">- patienter med samtidig behandling med betablockerare, kalciumflödeshämmare som minskar hjärtfrekvensen (som verapamil eller diltiazem) eller andra substanser som kan minska hjärtfrekvensen (t.ex. ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare och pilokarpin). <p><input type="checkbox"/> Inhämta råd från en kardiolog angående byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen innan behandlingen påbörjas</p> <p><input type="checkbox"/> Om behandlingen som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas: inhämta råd från en kardiolog om den lämpligaste övervakningen vid behandlingsstart; förlängd övervakning åtminstone över natten rekommenderas</p>
<input type="checkbox"/>	Pediatrika patienter ska bedömas enligt Tanner, längd och vikt ska mätas och ett komplett vaccinationsschema ska övervägas som en del av standardbehandlingen
<input type="checkbox"/>	Försäkra dig om att patienterna inte samtidigt tar antiarytmika av klass Ia eller klass III
<input type="checkbox"/>	Registrera utgångsvärden för elektrokardiogram (EKG) och blodtryck (BT)
<input type="checkbox"/>	Undvik samtidig administrering av antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva terapier på grund av risk för additiva immunsystemeffekter. Av samma skäl ska ett beslut att använda långvarig, samtidig behandling med kortikosteroider fattas efter noggrant övervägande.
<input type="checkbox"/>	Fastställ aktuella (högst 6 månader gamla) transaminas- och bilirubinnivåer
<input type="checkbox"/>	Fastställ aktuell (dvs. inom 6 månader eller efter utsättning av tidigare behandling), fullständig blodstatus inklusive antal perifera lymfocyter
<input type="checkbox"/>	Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare/juridiska ombud) om att Fingolimod Mylan är

Före behandlingen påbörjas	
	kontraindicerat hos gravida kvinnor och fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod
<input type="checkbox"/>	Fingolimod Mylan är teratogent. Bekräfta ett negativt graviditetstest hos fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor) före behandlingsstart och upprepa med lämpliga mellanrum under behandlingen.
<input type="checkbox"/>	Informera fertila kvinnor, (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare/juridiska ombud), om de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med Fingolimod Mylan
<input type="checkbox"/>	Ge kvinnor i fertil ålder, (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare/juridiska ombud) patientkortet med graviditetsinformation.
<input type="checkbox"/>	Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare/juridiska ombud) 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.
<input type="checkbox"/>	Skjut upp behandlingsstarten hos patienter med en svår aktiv infektion till dess att infektionen har gått över.
<input type="checkbox"/>	HPV-infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknads godkännandet. Cancerscreening, inklusive cellprov, och vaccination mot HPV-relaterad cancer rekommenderas enligt standardbehandling
<input type="checkbox"/>	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.
<input type="checkbox"/>	Utför en oftalmologisk bedömning hos patienter med anamnes på uveit eller diabetes mellitus.
<input type="checkbox"/>	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
<input type="checkbox"/>	Ge alla patienter, deras föräldrar (eller juridiska ombud) och vårdnadshavare <i>guiden för patienter, föräldrar och vårdnadshavare</i> samt <i>Patientkort med graviditetsinformation</i> till kvinnor i fertil ålder, inklusive tonårsflickor.

Behandlingsalgoritm

Alla patienter, inklusive pediatrika patienter, måste övervakas i minst 6 timmar under behandlingsstarten, i enlighet med algoritmen nedan. Denna procedur ska också följas för

pediatriska patienter när dosen höjs från 0,25 mg till 0,5 mg Fingolimod Mylan en gång dagligen. Samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart rekommenderas när behandlingen avbryts i:

- En dag eller mer under de första 2 veckorna av behandlingen
- Mer än 7 dagar under veckorna 3 och 4 av behandlingen
- Mer än 2 veckor efter den första behandlingsmånaden.

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

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

Övervaka under minst 6 timmar		
<input type="checkbox"/> Registrera utgångsvärden för EKG och BT <input type="checkbox"/> Övervaka patienten under 6 timmar efter första dosen av Fingolimod Mylan för tecken och symtom på bradykardi, med kontroll av puls och blodtryck varje timme. Om patienten får symptom, fortsätt övervakningen tills de avklingat. Kontinuerlig (realtids-) EKG-övervakning rekommenderas under hela 6-timmarsperioden. <input type="checkbox"/> Registrera EKG efter 6 timmar		
<input type="checkbox"/> Behövde patienten farmakologisk intervention någon gång under övervakningsperioden?	Ja	Förlängd övervakning över natten på en vårdinrättning. Upprepa förstadosövervakningen även vid andra dosen Fingolimod Mylan.
Nej		
<input type="checkbox"/> Förekom AV-block grad III någon gång under övervakningsperioden?	Ja	Förläng övervakningen åtminstone över natten, tills symptomen har avklingat
Nej		
Föreligger något av följande vid övervakningsperiodens slut (vid 6-timmarspunkten)? - Hjärtfrekvensen < 45 slag per minut, < 55 slag per minut hos pediatriska patienter i åldern 12 år och uppåt, eller < 60 slag per minut hos barn 10 till under 12 års ålder; - Nydebuterat AV-block av grad II eller högre; - QTc-intervall \geq 500 ms.	Ja	
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		
--------------------------------	--	--

Under behandlingen

<input type="checkbox"/>	<p>En fullständig oftalmologisk undersökning rekommenderas:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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.
<input type="checkbox"/>	<p>Instruera patienterna att rapportera tecken och symtom på infektioner omedelbart till sin förskrivare under och upp till två månader efter behandling med Fingolimod Mylan.</p> <ul style="list-style-type: none">- Vid behov, påbörja omedelbart antimikrobiell behandling- Utför snabb diagnostisk utvärdering hos patient med symtom och tecken som överensstämmer med encefalit, kryptokockmeningit eller meningoencefalit; lämplig behandling ska initieras om det diagnostiseras.<ul style="list-style-type: none">- Allvarliga, livshotande och ibland dödliga fall av encefalit, meningit och meningoencefalit orsakade av herpes simplex-virus (HSV) och VZV har rapporterats under behandling med fingolimod.- Rapporter om kryptokockmeningit (ibland dödlig) har skett efter cirka 2-3 års behandling, även om det exakta förhållandet till behandlingstidens längd är okänt.- Var uppmärksam på kliniska symtom eller MRT-fynd som kan tyda på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Vid misstanke om PML ska behandlingen med Fingolimod Mylan avbrytas tills PML har uteslutits.<ul style="list-style-type: none">o Fall av PML har inträffat efter cirka 2–3 års monoterapi, även om det exakta sambandet med behandlingstiden inte är känt- Överväg att göra uppehåll i behandlingen under allvarliga infektioner
<input type="checkbox"/>	<p>Kontrollera blodstatus regelbundet under behandlingen, vid 3 månader och därefter årligen; avbryt behandlingen vid bekräftat absolut antal lymfocyter $<0.2 \times 10^9/L$.</p>
	<p>Några fall av akut leversvikt som kräver levertransplantation och kliniskt signifikant leverskada har rapporterats</p>
<input type="checkbox"/>	<p>I avsaknad av kliniska symtom:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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 Mylan, eller när som helst hos patienter som utvecklar symtom som tyder på nedsatt leverfunktion.- 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 fosfat (ALP) för att avgöra om ytterligare ökning inträffar och för att avgöra om det finns en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion.- Om levertransaminaser är minst 5 gånger ULN eller minst 3 gånger ULN associerade med någon ökning av serumbilirubin, ska behandlingen med Fingolimod

Under behandlingen	
	Mylan avbrytas. Leverövervakning ska fortsätta. Om serumnivåerna återgår till det normala (inklusive om en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion upptäcks) kan Fingolimod Mylan återinsättas baserat på en noggrann nytta-riskbedömning hos patienten.
<input type="checkbox"/>	Vaccinationer kan vara mindre effektiva under och upp till två månader efter behandling med Fingolimod Mylan. Användning av levande, försvagade vacciner kan medföra en risk för infektioner och ska därför undvikas.
<input type="checkbox"/>	Kvinnor ska inte bli gravida under behandling. En kvinna som blir gravid ska avbryta behandlingen. Fingolimod Mylan 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 risken för skadliga effekter på fostret i samband med behandling med Fingolimod Mylan.
<input type="checkbox"/>	Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare/juridiska ombud) om att användning av en effektiv preventivmetod rekommenderas under behandling och i minst 2 månader efter att behandlingen har avslutats. Graviditetstester ska utföras regelbundet.
<input type="checkbox"/>	Informera fertila kvinnor, inklusive tonårsflickor, deras föräldrar/vårdnadshavare/juridiska ombud om de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med fingolimod.
<input type="checkbox"/>	Försäkra dig om att fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare/juridiska ombud) får regelbunden information med stöd av patientkortet med graviditetsinformation.
<input type="checkbox"/>	För att bestämma effekterna av exponering för fingolimod hos gravida kvinnor med MS, uppmanas läkare att rapportera gravida patienter som kan ha behandlats med Fingolimod Mylan någon gång under graviditeten (från 8 veckor före sista menstruationen och framåt) till LäkeMedelsverket www.lakemedelsverket.se
<input type="checkbox"/>	Vaksamhet för basalcelscancer och andra kutana neoplasmer inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposi sarkom och Merkelcellkarcinom rekommenderas. Därför ska en hudundersökning utföras var 6:e till var 12:e månad. Om misstänkta lesioner upptäcks ska patienten remitteras till en hudläkare. <ul style="list-style-type: none"> - Varna patienter för att vara ute i solen utan solskydd - Säkerställ att patienter inte samtidigt behandlas med ljusterapi i form av UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.
<input type="checkbox"/>	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 maligniteter i huden och mycosis fungoides. Patienter ska övervakas noga under behandlingen, särskilt de med samtidiga tillstånd eller kända faktorer, såsom tidigare immunsuppressiv behandling, och behandlingen ska avbrytas vid misstänkt risk. Vid misstanke om lymfom ska behandlingen avbrytas, vid övriga tillstånd beslutas om avbrytande av behandling från fall till fall.

Under behandlingen	
<input type="checkbox"/>	Fall av 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.
<input type="checkbox"/>	Övervaka pediatrika patienter avseende tecken och symtom på depression och ångest.
<input type="checkbox"/>	Gör en årlig bedömning av risk och nytta med Fingolimod Mylan för varje patient, i synnerhet hos pediatrika patienter.

Efter avslutad behandling	
<input type="checkbox"/>	Upprepa förstadosövervakningen vid återinsättning av läkemedlet om behandlingen avbryts under <ul style="list-style-type: none"> • 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
<input type="checkbox"/>	Instruera patienterna att omedelbart rapportera symtom på infektion till sin förskrivande läkare under och upp till 2 månader efter avslutad behandling <p><input type="checkbox"/> Instruera patienten att vara uppmärksam på tecken på encefalit, meningit eller meningoencefalit, infektion och PML</p>
<input type="checkbox"/>	Informera fertila kvinnor, inklusive tonårsflickor, deras föräldrar/vårdnadshavare/juridiska ombud 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 Mylan.
<input type="checkbox"/>	Kvinnor som avslutar behandlingen med Fingolimod Mylan, med anledning av att de planerar att bli gravida, ska informeras om att sjukdomen kan bli aktiv på nytt.
<input type="checkbox"/>	Efter marknadsföringen har allvarliga exacerbationer av sjukdomen observerats i sällsynta fall. Vaksamhet för återfall med exceptionellt hög sjukdomsaktivitet rekommenderas.

Sammanfattande särskild vägledning för pediatrika patienter	
<input type="checkbox"/>	Överväg ett fullständigt vaccinationsschema innan behandling med Fingolimod Mylan påbörjas
<input type="checkbox"/>	Informera patienterna och deras föräldrar/vårdnadshavare/juridiska ombud om de immunsuppressiva effekterna hos Fingolimod Mylan
<input type="checkbox"/>	Fysisk utvecklingsbedömning enligt Tanner, samt mäta längd och vikt enligt standardbehandling;
<input type="checkbox"/>	Utför kardiovaskulär övervakning
<input type="checkbox"/>	Utför förstadosövervakning vid behandlingsstart på grund av risken för bradyarytmi
<input type="checkbox"/>	Upprepa förstadosövervakningen hos pediatrika patienter när dosen ökas från 0,25 mg till 0,5 mg en gång dagligen*

<input type="checkbox"/>	Betona vikten av att fullfölja behandlingen för patienterna, i synnerhet vad gäller behandlingsavbrott och behovet av upprepad förstadosövervakning inkl. kardiovaskulär övervakning
<input type="checkbox"/>	Vägled patienterna om anfallsövervakning
<input type="checkbox"/>	Läkaren ska förse patienterna/föräldrarna/vårdnadshavarna med en guide för patienten/föräldrar/vårdnadshavare och med det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet.
<input type="checkbox"/>	Övervaka patienten med avseende på tecken och symtom på depression och ångest

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

- Pediatrika patienter med kroppsvikt \leq 40 kg: en 0,25 mg kapsel oralt en gång om dagen.
- Pediatrika patienter med kroppsvikt $>$ 40 kg: en 0,5 mg kapsel oralt en gång om dagen.