

Fingolimod

Tjekliste til lægen

Vigtige punkter at huske
før, under og efter behandlingen

Dette uddannelsesmateriale indeholder vigtig sikkerhedsinformation om fingolimod og rådgivning om risikominimering.

Dette materiale er udviklet af Viatris.

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via meldenbivirkning.dk. Bivirkninger kan også rapporteres til Viatris på infodk@viatris.com.

Dansk version 2.0, januar 2025
Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 22-Jan-2025

Overvejelser i forbindelse med valg af fingolimod patienter

Fingolimod er velegnet til voksne og pædiatriske patienter (≥ 10 år gammel) til behandling af meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose (RRMS), også kaldt attackvis sklerose.

Fingolimod er indiceret som sygdomsmodificerende behandling i monoterapi ved meget aktiv RRMS hos følgende grupper af voksne patienter og pædiatriske patienter i alderen 10 år og ældre:

- patienter med højaktiv sygdom på trods af et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst én sygdomsmodificerende behandling, eller
- patienter med svær, hurtig-udviklende alvorlig RRMS, defineret ved 2 eller flere invaliderende attacke på ét år og med 1 eller flere gadolinium-opladende læsioner ved kraniel MR-scanning eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrde i forhold til en tidligere nylig MR-scanning.

Selvom mange patienter kan være egnede til behandling, fremhæver følgende afsnit de patienter, hvor behandling med fingolimod er kontraindiceret eller ikke anbefales.

Overvejelser ved opstart af behandling

Fingolimod forårsager et forbigående fald i hjertefrekvensen og kan forårsage forsinkelser i atrioventrikulære (AV) impulsoverledning efter opstart af behandlingen. Alle patienter bør monitoreres i minimum 6 timer efter behandlingsstart. Nedenfor er en kort oversigt over overvågningskravene. Se yderligere information nedenfor.

Kontraindikationer

Fingolimod er kontraindiceret hos patienter med kendt immundefektsyndrom, patienter med øget risiko for opportunistiske infektioner (inkl. immunkompromitterede patienter), alvorlige aktive infektioner, aktive kroniske infektioner, kendte aktive maligniteter, svært nedsat leverfunktion, alvorlig hjertearytmi der kræver anti-arytmisk behandling med klasse Ia eller klasse III anti-arytmiske lægemidler, patienter med 2. grads Mobitz-type II-atrioventrikulær blok eller 3. grads AV-blok eller syg sinussyndrom (hvis de ikke har en pacemaker), patienter med et baseline-QTc-interval på ≥ 500 msek, patienter der i de seneste 6 måneder har haft myokardieinfarkt, ustabil angina, slagtilfælde/transitorisk iskæmisk anfald, dekomenseret hjertesvigt eller New York Heart Association klasse III/IV hjertesvigt, gravide kvinder, kvinder i den fertile alder (inkl. teenagere) der ikke anvender effektiv kontraception og patienter der er overfølsomme over for de aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ikke anbefalet Overvej først efter udførelse af risk/benefit analyse og konsultation med en kardiolog	
Sinuatriel hjerte blok, historie med symptomatisk bradykardi eller tilbagevendende synkope, signifikant forlængelse af QT-interval*, historie med hjertestop, ukontrolleret hypertension eller svær søvnapnø.	• Det anbefales at der minimum foretages en udvidet monitorering over natten. • Konsulter en kardiolog angående passende startdosis monitorering.
Behandling med betablokkere, hjertefrekvenssænkende calciumkanalblokkere** eller andre stoffer der er kendt for at sænke hjertefrekvensen***.	• Konsulter en kardiolog angående muligheden for at skifte til ikke-hjertefrekvenssænkende lægemidler. • Hvis det ikke er muligt at ændre medicinen, skal monitoreringen udvides til mindst natten over.

* QTc >470 msek (voksne kvinder), >460 msek (piger), eller >450 msek (voksne og drenge).

** Inkluderer verapamil og diltiazem.

*** Inkluderer ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere og pilocarpine.

Anbefalede trin til håndtering af patienter i behandling med fingolimod

Følgende tjekliste og skema er beregnet til at hjælpe med håndteringen af patienter i fingolimod behandling. Hovedpunkter og overvejelser i forbindelse med initiering, fortsættelse og seponering af behandlingen er stillet til rådighed.

Patientens navn: _____

Fødselsdato: _____

Konsulent: _____

Hospital nummer: _____

Før behandlingen initieres	
☐	Behandling med fingolimod er ikke anbefalet hos følgende patienter medmindre forventede fordele opvejer de potentielle risici: - Patienter med sinuatriel hjerte blok, historie med symptomatisk bradykardi eller tilbagevendende synkope, signifikant forlængelse af QT-interval (QTc >470 msek (voksne kvinder), >460 msek (piger) eller >450 msek (voksne og drenge)), historie med hjertestop, ukontrolleret hypertension eller svær søvnapnø. ☐ Søg rådgivning hos en kardiolog angående den mest passende monitorering ved behandlingsstart; det anbefales at monitoreringen udvides til mindst natten over. - Patienter der i øjeblikket er i behandling med betablokkere, hjertefrekvenssænkende calciumkanalblokkere (f.eks. verapamil, diltiazem), eller andre stoffer der er kendt for at sænke hjertefrekvensen (f.eks. ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere, pilocarpine). ☐ Søg rådgivning hos en kardiolog angående ændring til ikke-hjertefrekvenssænkende lægemidler, før behandlingen initieres. ☐ Hvis det ikke er muligt at seponere de ikke-hjertefrekvenssænkende lægemidler, søg rådgivning hos en kardiolog angående den mest passende monitorering ved behandlingsstart; det anbefales at monitorering udvides til mindst natten over.
☐	Hos pædiatriske patienter, overvej at vurdere Tanners stadie, måling af højde og vægt og et fuldt vaccinationsprogram som en del af standardbehandlingen.
☐	Sørg for, at patienter ikke er i samtidig behandling med klasse Ia- eller klasse-III antiarytmiske lægemidler.
☐	Foretag et baseline-elektrokardiogram (EKG) og en blodtryksmåling.
☐	Undgå samtidig behandling med antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende lægemidler grundet risiko for forstærket påvirkning af immunsystemet. Af samme årsag skal der også udvises forsigtighed ved beslutning om samtidig længerevarende behandling med kortikosteroider.
☐	Opnå nye målinger (inden for de seneste 6 måneder) af aminotransferase- og bilirubinniveauer.
☐	Opnå nye målinger (inden for de seneste 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling) af en komplet blodtælling.
☐	Informér kvinder i den fertile alder (inkl. teenagere og deres forældre/omsorgspersoner) om at fingolimod er kontraindiceret til gravide kvinder og kvinder i den fertile alder, der ikke anvender effektiv kontrception.
☐	Fingolimod er teratogent. Bekræft en negativ graviditetstest hos kvinder i den fertile alder (inkl. teenagere) inden behandling initieres og gentag derefter med passende intervaller under behandlingen.
☐	Informér kvinder i den fertile alder (inkl. teenagere og deres forældre/omsorgspersoner) om fingolimods alvorlige risici mod fosteret.
☐	Giv alle patienter, forældre (eller værge) og omsorgsperson det graviditetsspecifikke patientkort.
☐	Rådgiv kvinder i den fertile alder (inkl. teenagere og deres forældre/omsorgspersoner) i at undgå graviditet og anvendelsen af effektiv kontrception både under behandlingen samt i 2 måneder efter seponering. Det graviditetsspecifikke patientkort burde facilitere rådgivningen.
☐	Udsæt initiering af behandlingen hos patienter med svær aktiv infektion, indtil det

Før behandlingen initieres	
	er færdigbehandlet.
☐	Efter markedsføring er der indrapporteret tilfælde af human papilloma virus (HPV)-infektion, herunder papillom, dysplasi, vorter og HPV-relateret kræft. Kræftscreening (inkl. celleprøve) og HPV-vaccination anbefales efter gældende standarder.
☐	Undersøg for varicella zoster virus antistoffer hos patienter der ikke har en anamnese med lægelig diagnosticering eller ikke har dokumentation for et fuldt vaccinationsprogram. Hvis undersøgelsen af negativ, anbefales et fuldt vaccinationsprogram med varicella vaccine og initiering af behandling skal udsættes i 1 måned for at opnå den fulde effekt af vaccinen.
☐	Foretag en oftalmologisk undersøgelse hos patienter med uveitis eller diabetes mellitus i deres anamnese.
☐	Foretag en dermatologisk undersøgelse. Patienten bør henvises til en dermatolog i tilfælde af at mistænkelige læsioner, potentielle indikationer på basalcellekarcinom eller andre kutane neoplasmer (inkl. malignt melanom, pladecellekarcinom, Kaposi sarkom og Merkelcellekarcinom) observeres.
☐	Giv patienter, forældre og omsorgspersoner "patient-, forælder- og omsorgspersonguiden".

Behandlingsvejledning

Alle patienter, herunder pædiatriske patienter, skal monitoreres i mindst 6 timer ved behandlingsstart, som beskrevet i nedenstående vejledning. Denne procedure skal også udføres for pædiatriske patienter, når dosis ændres fra 0,25 mg til 0,5 mg fingolimod en gang dagligt.*

Det skal ligeledes udføres ved genopstart af behandlingen, hvis fingolimod behandlingen har været afbrudt i:

- En dag eller mere i løbet af de første 2 uger af behandlingen.
- Mere end 7 dage i løbet af uge 3 og 4 i behandlingen.
- Mere end 2 uger efter den første måned af behandlingen.

Hos patienter hvor fingolimod ikke er anbefalet (se ovenfor), skal der endvidere søges rådgivning fra en kardiolog angående passende monitorering; for denne patientgruppe anbefales det at monitoreringen udvides til mindst natten over.

BT=blodtryk

EKG=elektrokardiogram

HF=hjertefrekvens

QTc=Frekvenskorrektion

Monitorering i mindst 6 timer ☐ Udfør EKG og BT måling ☐ Monitorer i mindst 6 timer for tegn og symptomer på bradykardi, ved måling af puls og BT hver time. Hvis patienten er symptomatisk, fortsæt monitorering, indtil symptomerne er ophørt. Kontinuerlig (<i>real time</i>) EKG-monitorering i 6-timers-perioden anbefales. ☐ Udfør EKG efter 6 timer.		
☐ Krævede patienten farmakologisk intervention på noget tidspunkt i monitoreringsperioden?	Ja	Monitorer natten over i hospitalsregi (f.eks. som indlagt på en hospitalsafdeling). Den første dosis-monitorering skal gentages efter 2. dosis af fingolimod.
Nej		
☐ Opstod der 3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt under monitoreringsperioden?	Ja	Forlæng monitorering som minimum til natten over, indtil symptomerne er ophørt.
Nej		
Er nogen af følgende kriterier opfyldt ved afslutning af monitoreringsperioden? ☐ HF < 45 slag pr. minut hos voksne, < 55 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 12 år, eller < 60 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 10 til < 12 år. ☐ EKG viser nyopstået AV-blok af 2. grad eller derover eller QT-interval ≥ 500 msek.	Ja	
Nej		
☐ Er HF den laveste, siden administration af første dosis ved afslutning af monitoreringsperioden?	Ja	Forlæng monitorering med mindst 2 timer indtil hjerterefrekvensen stiger.
Nej		
Første dosismonitorering er fuldført		

*For pædiatriske patienter (≥ 10 år) er den godkendte dosering for Fingolimod 0,25 mg én gang dagligt for patienter, der vejer ≤ 40 kg, og 0,5 mg én gang dagligt for patienter, der vejer > 40 kg.

Under behandlingen	
☐	En fuldstændig oftalmologisk undersøgelse anbefales: - 3 til 4 måneder efter påbegyndt behandling, for tidligt at kunne opspore synsforstyrrelser forårsaget af lægemiddelinduceret makulødem. - Under behandlingen af patienter med diabetes mellitus eller anamnese med uveitis.
☐	Rådgiv patienter til straks at indrapportere til deres ordinerende læge, hvis de oplever tegn og symptomer på infektion under og i op til 2 måneder efter behandling med fingolimod. - Hurtig diagnostisk evaluering bør udføres hos patienter med symptomer og tegn, der stemmer overens med encephalitis, meningitis eller meningoencephalitis. Hvis diagnosticeret, seponer fingolimod og påbegynd passende behandling. ○ Patienter med tegn og symptomer, der stemmer overens med kryptokokmeningitis (f.eks. hovedpine forbundet med mentale ændringer såsom forvirring, hallucinationer og/eller personlighedsændringer) skal straks gennemgå en diagnostisk evaluering. Hvis diagnosticeret, skal fingolimod

Under behandlingen	
	seponeres, og passende behandling påbegyndes. En specialist i infektionssygdomme bør konsulteres, før genoptagelse af fingolimod overvejes. ○ Der er blevet indberettet alvorlige, livstruende og nogle gange fatale tilfælde af encephalitis, meningitis eller meningoencephalitis, der er forårsaget af herpes simplex virus (HSV) og VZV, under behandling med fingolimod. ○ Der er blevet indberettet tilfælde af kryptokomeningitis (nogle tilfælde dødelige) efter ca. 2-3 års behandling. Dog er den nøjagtige sammenhæng med behandlingsvarigheden ikke kendt. - Vær opmærksom på kliniske symptomer eller MR-scanningsfund, der tyder på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Ved mistanke om PML, skal behandling med fingolimod seponeres indtil PML er blevet udelukket. ○ Der har optrådt tilfælde af PML efter ca. 2-3 års monoterapibehandling. Dog er den nøjagtige sammenhæng med behandlingsvarigheden ikke kendt. - Seponer behandling under alvorlige infektioner.
☐	Mål en komplet blodtælling periodisk under behandlingen, efter 3 måneder og mindst en gang årligt derefter. Afbryd behandlingen hvis antallet af lymfocytter er bekræftet som $<0.2 \times 10^9/L$.
☐	Under behandling og i op til 2 måneder efter seponering. - Vaccinationer kan være mindre effektive. - Anvendelse af svækkede vacciner kan indebære infektionsrisiko og skal derfor undgås.
☐	Der er blevet indberettet tilfælde af akut leversvigt, der krævede levertransplantation, samt tilfælde af klinisk signifikant leverskade. - Under behandlingen, i fravær af kliniske symptomer: ○ Tjek lever-aminotransferaser og serum bilirubin ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 måneder i behandlingen og periodisk derefter indtil 2 måneder efter seponering af fingolimod. ○ Hvis lever-aminotransferaser er større end 3, men mindre end 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) uden stigning i serum bilirubin, bør hyppigere monitorering iværksættes, herunder måling af serum bilirubin og alkalisk fosfatase (ALP), for at fastslå, om yderligere stigninger forekommer samt for at observere, om der er en alternativ ætiologi for leverdysfunktion. ○ Hvis lever-aminotransferaser er mindst 5 gange ULN eller mindst 3 gange ULN forbundet med enhver stigning i serum bilirubin, bør fingolimod seponeres. Levermonitorering bør fortsættes. Hvis serum-niveauer vender tilbage til normalniveauet (inklusive hvis der findes en alternativ årsag til leverdysfunktionen), kan fingolimod genoptages baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering af patienten*. - Patienter, der udvikler symptomer, der tyder på nedsat leverfunktion, bør straks have målt leverenzymen og bilirubin, og behandlingen bør seponeres, hvis der konstateres signifikant leverskade. Behandlingen

Under behandlingen	
	bør ikke genoptages, medmindre der kan fastslægges en plausibel alternativ ætiologi for tegnene og symptomerne på leverskade.
☐	Kvinder må ikke blive gravide under behandlingen. Seponer behandlingen, hvis en kvinde bliver gravid. Fingolimod skal seponeres 2 måneder inden planlagt graviditet og muligheden for tilbagevendende sygdomsaktivitet skal tages i betragtning. Der skal udføres en ultralydsundersøgelser og rådgives om fingolimods alvorlige risici mod fosteret.
☐	Rådgiv kvinder i den fertile alder (inkl. teenagere og deres forældre/omsorgspersoner) om brugen af effektiv prævention under behandlingen og i mindst 2 måneder efter seponering af behandling. Graviditetstest skal gentages med passende intervaller.
☐	Kvinder i den fertile alder (inkl. teenagere og deres forældre/værge/omsorgspersoner) skal løbende informeres om fingolimods alvorlige risici mod fosteret.
☐	Sørg for at kvinder i den fertile alder (inkl. teenagere), deres forældre (eller værge) og omsorgspersoner modtager løbende rådgivning faciliteret af det graviditetsspecifikke patientkort.
☐	For at hjælpe med at bestemme virkningerne af fingolimodeksponeringen hos gravide kvinder med MS, opfordres læger til at indrapportere gravide patienter, der kan være udsat for fingolimod på et hvilket som helst tidspunkt under graviditeten (fra 8 uger før sidste menstruation og frem). Dette kan gøres på meldenbirkning.dk .
☐	Det anbefales at være opmærksom på basalcellekarcinom og andre kutane neoplasmer ved at vurdere huden hver 6. til 12. måned. Patienter skal henvises til en dermatolog i tilfælde af mistænkelige læsioner. - Advar patienter mod udsættelse for sollys uden beskyttelse. - Sørg for at patienter ikke modtager samtidig behandling med fototerapi med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.
☐	Fingolimod har en immunsupprimerende effekt og kan øge risikoen for udvikling af lymfomer (inkl. mycosis fungoides) og andre maligniteter (især på huden) og alvorlige opportunistiske infektioner. Under overvågningen skal der rettes opmærksomhed mod både hudmaligniteter og mycosis fungoides. Overvåg omhyggeligt patienter under behandlingen, især dem med samtidige tilstande eller kendte faktorer, såsom tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis der er formodning om risiko, skal seponering af behandlingen overvejes i hvert enkelt tilfælde.
☐	Der er indrapporteret tilfælde af krampeanfald, herunder status epilepticus. Det anbefales at være opmærksom på krampeanfald, især hos patienter med underliggende tilstande eller tidligere anamnese eller familie anamnese med epilepsi.
☐	Monitorer pædiatriske patienter for tegn og symptomer på depression og angst.
☐	Revurder årligt fordelene ved fingolimodbehandlingen versus risiko for patienten. Især pædiatriske patienter.

*Brug den godkendte dosis på 0,5 mg én gang dagligt (eller 0,25 mg én gang dagligt til pædiatriske patienter ≥ 10 år) med en kropsvægt på ≤ 40 kg) ved genoptagelse af behandlingen, da andre dosisregimer ikke er blevet godkendt.

Efter seponering af behandlingen	
☐	Gentag monitorering af første dosis som ved initiering af behandlingen, hvis behandlingen har været afbrudt i: - En dag eller mere i løbet af de første 2 uger af behandlingen. - Mere end 7 dage i løbet af uge 3 og 4 i behandlingen. - Mere end 2 uger efter den første måned af behandlingen.
☐	Rådgiv patienter til straks at indrapportere til deres ordinerende læge, hvis de oplever tegn og symptomer på infektion i op til 2 måneder efter seponering. ☐ Instruer patienter til at være opmærksomme overfor tegn på encephalitis, meningitis eller meningoencephalitis infektion og PML.
☐	Informér kvinder i den fertile alder (inkl. teenagere og deres forældre/omsorgspersoner) om nødvendigheden af effektiv prævention i mindst 2 måneder efter seponering af behandling, grundet de alvorlige risici fingolimod har for fosteret.
☐	Rådgiv kvinder der stopper fingolimod behandlingen grundet planlægning af graviditet, om muligheden for tilbagevendende sygdomsaktivitet.
☐	Det anbefales at være opmærksom på muligheden for alvorlig forværring af sygdommen efter seponering af behandlingen.

Resumé af vejledning specifikt til pædiatriske patienter	
☐	Overvej et fuldt vaccinationsprogram inden fingolimod behandlingen initieres.
☐	Rådgiv patienter og deres forældre/omsorgspersoner om fingolimods immunsuppressive effekt.
☐	Vurder fysisk udvikling (Tanners stadie) og mål højde og vægt efter plejestandarden.
☐	Foretag kardiovaskulær monitorering.
☐	Foretag monitorering af første dosis ved initiering af behandlingen, grundet risiko for bradyarytmi.
☐	Gentag monitorering af første dosis hos pædiatriske patienter, når dosis ændres fra 0,25 mg til 0,5 mg fingolimod en gang dagligt. *
☐	Understreg vigtigheden af compliance til patienterne, deres forældre og andre omsorgspersoner, især med hensyn til behandlingseponering og behovet for at gentage monitorering af første dosis.
☐	Giv vejledning om monitorering af krampeanfald.
☐	Giv graviditetsspecifik vejledning, herunder det graviditetsspecifikke patientkort til teenager-patienter i den fertile alder og deres forældre/omsorgspersoner.
☐	Monitorer patienten for tegn og symptomer på angst og depression.

* Hos pædiatriske patienter (10 år gamle eller derover), afhænger den rekommanderede dosis af kropsvægt:

- Pædiatriske patienter med en kropsvægt på ≤40 kg: en 0.25 mg kapsel indtages oralt en gang dagligt.

- Pædiatriske patienter med en kropsvægt på >40 kg: en 0.5 mg kapsel indtages oralt en gang dagligt.

