



▼ **Gilenya® (fingolimod)**

Legens sjekkliste:

Oppsummering av anbefalinger

Oppdatert SPC er tilgjengelig på www.Felleskatalogen.no

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Vurderinger ved utvelgelse av pasienter som kan få GILENYA[®] (fingolimod)

Gilenya er egnet til voksne og pediatriske pasienter (≥ 10 år) til behandling av svært aktiv relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS)*. Mens mange pasienter er egnet for behandling, fokuserer dette avsnittet på pasienter hvor Gilenya er kontraindisert eller ikke anbefalt.

Overveielser før behandlingsstart

Gilenya forårsaker en forbigående redusert hjertefrekvens og kan være forbundet med forsinket atrioventrikulær (AV) overledning etter oppstart av behandling. Alle pasienter bør overvåkes i minst 6 timer ved behandlingsstart. Under finnes en oversikt over krav til overvåkingen. Se side 4 for mer informasjon.

Kandidater for behandling

Aktuelle voksne og pediatriske pasienter (≥ 10 år) med svært aktiv RRMS* som ikke har respondert på fullstendig og adekvat behandling med minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel, eller de som har raskt progredierende, alvorlig RRMS*.

Kontraindikasjoner

Kjent immunsviktsyndrom; pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner (inkludert pasienter med svekket immunforsvar), alvorlige, aktive infeksjoner; aktive, kroniske infeksjoner; kjente, aktive maligniteter; alvorlig nedsatt leverfunksjon; pasienter med alvorlige hjertearytmier som krever antiarytmisk behandling med klasse Ia eller klasse III antiarytmiske legemidler; pasienter med andregrads Mobitz type II atrioventrikulær (AV)-blokk eller tredjegrads AV-blokk eller syk sinus-syndrom (hvis de ikke har pacemaker); pasienter med baseline QTc-intervall ≥ 500 msek.; pasienter som i de foregående 6 måneder har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, hjerneslag/transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt eller hjertesvikt i klasse III/IV i New York Heart Association, gravide kvinner, fertile kvinner (inkludert fertile jenter i ungdomsalder) som ikke bruker sikker prevensjon, og pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Ikke anbefalt

Skal kun vurderes etter utført nytte/risikoanalyse og råd fra kardiolog

Sinoatriell hjerteblokk, tidligere symptomatisk bradykardi eller gjentakende synkoper, signifikant QT-forlengelse,[†] tidligere hjertestans, ukontrollert hypertensjon eller alvorlig søvnapné.

- ▶ **Forlenget overvåking minst over natten anbefales**
- ▶ **Konsulter kardiolog angående overvåking etter første dose**

Bruk av betablokkere, hjertefrekvensreduserende kalsiumkanalblokkere,[‡] eller andre substanser som senker hjertefrekvensen.[§]

- ▶ **Konsulter kardiolog angående muligheten for å bytte til legemiddel som ikke senker hjertefrekvensen**
- ▶ **Dersom bytte av legemiddel ikke er mulig, skal overvåkingen forlenges til minst over natten**

*Gilenya er indisert som en enkelt sykdomsmodifiserende behandling for svært aktiv relapserende-remitterende multipel sklerose for følgende grupper av voksne og pediatriske pasienter i alderen 10 år og eldre: pasienter med svært aktiv sykdom til tross for fullstendig og adekvat behandling med minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel, eller de som har raskt progredierende, alvorlig relapserende-remitterende multipel sklerose, definert ved 2 eller flere invalidiserende tilbakefall på ett år, og med 1 eller flere gadoliniumforsterkede lesjoner påvist ved hjerne-MR eller en signifikant økning i T2-lesjoner ved sammenligning med en nylig tatt, tidligere MR.

[†]QTc > 470 msek (kvinner), > 460 msek (pediatriske jenter) eller > 450 msek (pediatriske og voksne menn).

[‡]Omfatter verapamil eller diltiazem.

[§]Omfatter klasse Ia og klasse III antiarytmiske legemidler, ivabradin, digoksin, antikolinesteraser eller pilokarpin.

Anbefalte steg ved behandling av pasienter som får Gilenya[®]

Sjekklisten og skjemaet som følger er ment som en hjelp i behandlingen av pasienter som får Gilenya. Nøkkeltog og vurderinger ved oppstart, videre behandling og seponering er angitt.

Før behandlingsstart

- Behandling med Gilenya er ikke anbefalt hos følgende pasienter, med mindre de forventede fordelene oppveier de potensielle risikoene:
 - Pasienter med sinoatriell blokk, tidligere symptomatisk bradykardi eller gjentakende synkoper, signifikant QT-forlengelse*, tidligere hjertestans, ukontrollert hypertensjon eller alvorlig søvnapné
- Rådfør deg med kardiolog angående tilfredsstillende overvåkning ved behandlingsstart; forlenget overvåkning minst over natten anbefales
 - Pasienter som får samtidig behandling med betablokkere, hjertefrekvensreducerende kalsiumkanalblokkere (f.eks. verapamil eller diltiazem) eller andre substanser som senker hjertefrekvensen (f.eks. ivabradin, digoksin, antikolinesteraser eller pilokarpin)
- Rådfør deg med kardiolog før behandlingsoppstart angående bytte til legemidler som ikke senker hjertefrekvensen
- Dersom hjertefrekvenssenkende legemidler ikke kan seponeres, rådfør deg med kardiolog angående tilfredsstillende overvåkning ved behandlingsstart. Forlenget overvåkning minst over natten anbefales
- Evaluer Tanner-stadium, mål høyde og vekt og vurder et fullstendig vaksinasjonsregime for pediatrike pasienter i henhold til standardprosedyre
- Forsikre deg om at pasientene ikke samtidig tar klasse Ia eller klasse III antiarytmiske legemidler
- Ta et baseline elektrokardiogram (EKG) og mål blodtrykket
- Unngå samtidig bruk av antineoplastisk, immunmodulerende eller immunsuppressiv behandling på grunn av risikoen for immunologisk tilleggseffekt. Av samme årsak bør en avgjørelse om samtidig, langvarig behandling med kortikosteroider tas etter grundig vurdering
- Innhent nyere (innen 6 måneder) transaminase- og bilirubinnivå
- Innhent nyere (innen 6 måneder eller etter seponering av tidligere behandling) fullstendig blodcelletelling
- Informer kvinner som kan bli gravide (inkludert jenter i ungdomsalder, samt deres foresatte/ omsorgspersoner) om at Gilenya er kontraindisert hos gravide kvinner og fertile kvinner som ikke bruker effektiv prevensjon
- Gilenya er teratogent. For kvinner som kan bli gravide (inkludert jenter i ungdomsalder) skal det foreligge en negativ graviditetstest før oppstart av behandling
- Informer kvinner som kan bli gravide (inkludert jenter i ungdomsalder, samt foresatte/omsorgspersoner) om den alvorlige risikoen for fosterskade ved bruk av Gilenya
- Sørg for at alle pasienter, foresatte (eller verger) og omsorgspersoner får Graviditetsspesifikt pasientkort
- Kvinner som kan bli gravide (inkludert jenter i ungdomsalder, samt deres foresatte/ omsorgspersoner) må oppfordres til å unngå graviditet og bruke effektiv prevensjon under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling. Bruk Graviditetsspesifikt pasientkort til hjelp i rådgivningen
- Utsett oppstart av behandling hos pasienter med alvorlig, aktiv infeksjon inntil bedring
- Infeksjon med humant papillomavirus (HPV-infeksjon), inkludert papilloma, dysplasi, vorter og HPV-relatert kreft, er rapportert etter markedsføring. Kreftscreening (inkludert Pap-test) og vaksinasjon mot HPV-relatert kreft anbefales hos pasienter i henhold til standardprosedyre
- Sjekk antistoffstatus for varicella zoster-virus (VZV) hos pasienter uten en historikk med vannkopper bekreftet av helsepersonell eller dokumentert fullført vaksinasjon mot varicella. Dersom antistofftesten er negativ, anbefales full varicellavaksinasjon, og behandlingsstart bør utsettes i 1 måned for at vaksinasjonen skal ha full effekt
- Utfør en oftalmologisk vurdering av pasienter med tidligere uveitt eller diabetes mellitus
- Utfør en dermatologisk undersøkelse. Pasienten bør henvises til en dermatolog dersom det oppdages mistenkelige lesjoner. Dette kan være tegn på basalcellekarsinom eller andre kutane neoplasmer (inkludert malignt melanom, plateepitelkarsinom, Kaposis sarkom og merkelcellekarsinom)
- Sørg for at pasienter, foresatte og omsorgspersoner får Veiledningsheftet for pasienter, foresatte og omsorgspersoner

*QTc > 470 msec (voksne kvinner), > 460 msec (pediatrike jenter) eller > 450 msec (pediatrike og voksne menn).

Skjema for behandlingsoppstart

Alle pasienter, inkludert pediatriske pasienter, vil trenge overvåkning i minst 6 timer ved oppstart av behandling, som beskrevet i skjemaet under.

Følg denne prosedyren også for pediatriske pasienter når dosen endres fra 0,25 mg til 0,5 mg Gilenya én gang daglig*

Det samme gjelder ved gjenopptatt behandling dersom Gilenya ble seponert i

- én dag eller mer i de første 2 behandlingsukene
- mer enn 7 dager i uke 3 og 4
- mer enn 2 uker etter den første behandlingsmåned

Hos pasienter som Gilenya ikke er anbefalt for (se side 2), bør det dessuten søkes råd fra en kardiolog angående tilfredsstillende overvåkning; overvåkning minst over natten anbefales for denne gruppen.

Overvåk i minst 6 timer

- Ta et baseline EKG og mål blodtrykket
- Overvåk i minst 6 timer for tegn og symptomer på bradykardi, med måling av puls og blodtrykk hver time. Dersom pasienten har symptomer; fortsett overvåkning til symptomene opphører
 - Kontinuerlig (sanntid) EKG anbefales under hele 6-timersperioden
- Ta et EKG etter 6 timer

Var farmakologisk intervensjon nødvendig på noe tidspunkt i løpet av overvåkningsperioden?



NEI

▶ JA

Overvåk natten over på en helseinstitusjon. Etter andre dose av Gilenya bør denne overvåkingen gjentas

Forekom tredjegrads AV-blokk på noe tidspunkt i løpet av overvåkningsperioden?



NEI

▶ JA

Forleng overvåkingen minst over natten, til tilstanden er opphørt

Var noen av følgende kriterier oppfylt på slutten av overvåkningsperioden?

- HR < 45 slag per minutt, < 55 slag per minutt hos pediatriske pasienter
≥ 12 år, eller < 60 slag per minutt hos pediatriske pasienter fra 10 år til < 12 år
- EKG viser nyoppstått andregrads eller høyere AV-blokk eller QTc-intervall ≥ 500 msek



NEI

▶ JA

Forleng overvåkingen minst over natten, til tilstanden er opphørt

Ved slutten av overvåkningsperioden, er HF den laveste siden første dose ble gitt?



NEI

▶ JA

Forleng overvåkingen med minst 2 timer til hjerterefrekvensen øker

Overvåkning etter første dose er fullført.

EKG = elektrokardiogram; HF = hjerterefrekvens; QTc = QT-intervall korrigeret for hjerterefrekvens.

*Hos pediatriske pasienter (≥ 10 år) er den anbefalte dosen av Gilenya 0,25 mg én gang daglig for pasienter som veier ≤ 40 kg, og 0,5 mg én gang daglig for pasienter som veier > 40 kg.

Under behandling

- En fullstendig oftalmologisk undersøkelse bør vurderes:
 - 3–4 måneder etter behandlingsstart for tidlig å oppdage synssvekkelse som følge av legemiddelindusert makulødem
 - Under behandling hos pasienter med diabetes mellitus eller tidligere uveitt
- Oppfordre pasientene til umiddelbart å rapportere tegn og symptomer på infeksjon til legen sin under behandlingen og i inntil 2 måneder etter avsluttet behandling
- Rask diagnostisk vurdering skal gjøres av pasienter med symptomer og tegn som tyder på encefalitt, meningitt eller meningoencefalitt. Dersom dette blir diagnostisert, skal hensiktsmessig behandling igangsettes.
 - Alvorlige, livstruende og noen ganger dødelige tilfeller av encefalitt, meningitt eller meningoencefalitt forårsaket av herpes simplex-virus (HSV) og VZV, er rapportert under behandling med Gilenya.
 - Tilfeller av kryptokokkmeningitt (noen fatale) har vært rapportert etter omtrent 2–3 års behandling, men en eksakt sammenheng med varigheten av behandlingen er ikke kjent
- Vær oppmerksom på kliniske symptomer eller MR-funn som indikerer progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Ved mistanke om PML skal ytterligere behandling med Gilenya avbrytes til man har utelukket PML
 - Tilfeller av PML har forekommet etter omtrent 2–3 år med monoterapi, men en eksakt sammenheng med varigheten av behandlingen er ikke kjent
- Avbryt behandlingen ved alvorlige infeksjoner
- Foreta full blodtelling under behandling, 3 måneder etter behandlingsstart og deretter minst én gang årlig, og avbryt behandlingen dersom bekreftet antall lymfocytter er $< 0,2 \times 10^9/\text{liter}^*$
- Det er rapportert noen tilfeller av akutt leversvikt som krever levertransplantasjon, samt signifikant leverskade
- Ved fravær av kliniske symptomer:
 - Sjekk levertransaminaser og serumbilirubin ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling og deretter regelmessig inntil 2 måneder etter seponering av Gilenya
 - Dersom levertransaminaser er høyere enn 3 ganger, men mindre enn 5 ganger øvre normalgrense (ULN) uten økning i serumbilirubin, bør hyppigere overvåkning, inkludert måling av serumbilirubin og alkalisk fosfatase (ALP), igangsettes for å fastslå om det forekommer ytterligere økninger, og for å finne ut om alternativ etiologi for leverdysfunksjon er til stede.
 - Dersom levertransaminaser er minst 5 ganger øvre normalgrense eller minst 3 ganger øvre normalgrense (ULN) forbundet med enhver økning i serumbilirubin, bør Gilenya seponeres. Overvåkning av lever-funksjonen bør fortsette. Dersom serumnivåene går tilbake til normalt nivå (også hvis det oppdages en alternativ årsak til nedsatt leverfunksjon), kan Gilenya gjenopptas basert på en nøye nytte/risiko-vurdering av pasienten*
- Kvinner må unngå å bli gravide mens de behandles med Gilenya. Avslutt behandlingen dersom pasienten blir gravid. Bruk av Gilenya må avsluttes 2 måneder før planlagt graviditet, og mulig økt sykdomsaktivitet etter avsluttet behandling bør tas i betraktning. Det bør gjøres en ultralydundersøkelse og gis råd om de skadelige effektene Gilenya har på fosteret.
- Informer kvinner som kan bli gravide (inkludert jenter i ungdomsalder, samt deres foresatte/omsorgspersoner) om at det må benyttes sikker prevensjon under behandlingen og i minst 2 måneder etter avsluttet behandling. Graviditetstester må gjentas med passende intervaller.
- Kvinner som kan bli gravide (inkludert jenter i ungdomsalder, samt foresatte/omsorgspersoner) må informeres om den alvorlige risikoen for fosterskade ved bruk av Gilenya
- Sørg for at kvinner som kan bli gravide (inkludert jenter i ungdomsalder), deres foresatte (eller verger) og omsorgspersoner får Graviditetsspesifikt pasientkort
- For å bidra til å fastslå effekten av Gilenya-eksponering hos gravide kvinner som har MS, oppfordres leger til å melde fra om gravide pasienter som kan ha vært eksponert for Gilenya under svangerskapet (fra og med 8 uker før siste menstruasjon), til Novartis på tlf 23052000 eller ved å gå inn på www.report.novartis.com, for å gjøre det mulig å overvåke disse pasientene gjennom PRIM (Pregnancy Outcomes Intensive Monitoring Program). Leger kan også inkludere en gravid MS-pasient som har stått på behandling med Gilenya, i graviditetsregisteret ved å ringe 23052000 eller gå inn på www.report.novartis.com for direkterapportering
- Vær oppmerksom på hudlesjoner som kan indikere basalcellekarsinom og andre kutane neoplasmer. Det anbefales hudundersøkelse hver 6. til 12. måned og henvisning til dermatolog dersom mistenkelige lesjoner oppdages
- Advar pasienten mot eksponering for sollys uten beskyttelse
- Forsikre deg om at pasienten ikke samtidig får fototerapi med UV-B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi
- Gilenya har en immunsuppressiv effekt og kan øke risikoen for å utvikle lymfomer (inkludert mycosis fungoids) og andre maligniteter (spesielt i huden) samt alvorlige opportunistiske infeksjoner. Pasienten skal overvåkes blant annet med tanke på hudmaligniteter og mycosis fungoides. Overvåk pasientene nøye under behandlingen, spesielt de som har andre tilstander eller kjente faktorer, som for eksempel tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis det er en mistenkt risiko, skal behandlingen avsluttes.
- Det har vært rapportert om tilfeller av anfall, inkludert status epilepticus. Leger skal være oppmerksomme på anfall, og spesielt hos pasienter med underliggende tilstander eller historikk eller familiehistorikk med epilepsi
- Overvåk pediatrike pasienter for tegn og symptomer på depresjon og angst
- Gjør en årlig revurdering av nytte/risiko ved behandling med Gilenya hos den enkelte pasient, spesielt hos pediatrike pasienter

*Godkjent dose på 0,5 mg én gang daglig (eller 0,25 mg én gang daglig hos pediatrike pasienter [≥ 10 år] med kroppsvekt på ≤ 40 kg) skal brukes ved gjenopptatt behandling siden andre doseringsregimer ikke er godkjent.

Etter behandlingsavbrudd

- Samme overvåkning ved første dose som ved behandlingsstart når behandlingen avbrytes i
 - én dag eller mer i de første 2 behandlingsukene
 - mer enn 7 dager i uke 3 og 4 av behandlingen
 - mer enn 2 uker etter den første behandlingsmåneden
- Oppfordre pasientene til umiddelbart å rapportere tegn og symptomer på infeksjon til legen i inntil 2 måneder etter avsluttet behandling
- Oppfordre pasientene til å være oppmerksomme på tegn på encefalitt, meningitt eller meningoencefalitt og PML
- Informer kvinner som kan bli gravide (inkludert jenter i ungdomsalder, samt deres foresatte/ omsorgspersoner) om at det er nødvendig å bruke sikker prevensjon i 2 måneder etter avsluttet behandling på grunn av den alvorlige risikoen for fosterskade ved bruk av Gilenya
- Informer kvinner som avslutter behandlingen med Gilenya fordi de planlegger å bli gravide, om at sykdomsaktiviteten kan oppstå på nytt
 - Det anbefales å være oppmerksom på muligheten for alvorlig forverring av sykdommen etter seponering av behandling. Ved alvorlig forverring, bør egnet behandling om nødvendig initieres

Oppsummert veiledning spesielt for pediatriske pasienter

- Vurder et fullstendig vaksinasjonsregime før oppstart av behandling med Gilenya
- Informer pasientene og deres foresatte/ omsorgspersoner om Gilenyas immunsuppressive effekter
- Evaluer Tanner-stadium og mål høyde og vekt, i henhold til standardprosedyre
- Foreta kardiovaskulær overvåkning
- På grunn av risikoen for bradyarytmi skal pasienten ved behandlingsstart overvåkes etter første dose
- Gjenta overvåkingen for pediatriske pasienter som bytter fra daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg Gilenya én gang daglig*
- Forklar pasientene hvor viktig det er at de overholder behandlingen, spesielt med tanke på behandlingsavbrudd og nødvendigheten av overvåking etter første dose ved gjenopptatt behandling
- Overvåk pediatriske pasienter for tegn og symptomer på depresjon og angst
- Gi veiledning om anfallsovervåkning

*Hos pediatriske pasienter (≥ 10 år) er den anbefalte dosen av Gilenya 0,25 mg én gang daglig for pasienter som veier ≤ 40 kg, og 0,5 mg én gang daglig for pasienter som veier > 40 kg.

NOVARTIS NORGE AS
PB 4284 Nydalen, 0401 OSLO
Tlf. +47 23 05 20 00
www.novartis.no

NO2103154725