

**Fingolimod Biocon 0,5 mg Capsule (hard) –
Checklist voor artsen voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten**

**Fingolimod Biocon 0,5 mg Capsule (hard)
Belangrijke punten om te onthouden voor, tijdens en na de behandeling**

Overwegingen bij de selectie van Fingolimod-patiënten

Fingolimod is geschikt voor volwassen en pediatrische patiënten (≥ 10 jaar oud) voor de behandeling van zeer actieve terugval-herstel MS (RRMS)*. Hoewel veel patiënten geschikt kunnen zijn voor behandeling, worden in de volgende rubriek de patiënten belicht bij wie Fingolimod gecontra-indiceerd is of niet wordt aanbevolen.

Overwegingen bij het starten van de behandeling

Fingolimod veroorzaakt een tijdelijke verlaging van de hartslag en kan vertragingen in de atrioventriculaire (AV) geleiding veroorzaken na het starten van de behandeling. Alle patiënten dienen bij aanvang van de behandeling minimaal 6 uur te worden gecontroleerd. Hieronder vindt u een kort overzicht van de observatie-/controlevereisten. Raadpleeg ‘**Algoritme initiatie van de behandeling**’ voor meer informatie.

Toepassing

In aanmerking komende volwassen en pediatrische patiënten (≥ 10 jaar oud) met zeer actieve RRMS die niet hebben gereageerd op een volledige en adequate kuur van ten minste één ziektemodificerende therapie, of die snel evoluerende, ernstige RRMS* hebben.

Contra-indicaties

Bekend immunodeficiëntiesyndroom, patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties (waaronder immuungecompromiteerde patiënten), ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties, bekende actieve maligniteiten, ernstige leverinsufficiëntie, ernstige hartritmestoornissen die anti-aritmische behandeling met klasse Ia of klasse III anti-aritmische geneesmiddelen vereisen, patiënten met tweedegraads Mobitz type II AV-blok of derdegraads AV-blok, of sick sinus syndroom (als ze geen pacemaker dragen), patiënten met een baseline QTc-interval van ≥ 500 msec, patiënten die in de voorgaande 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina, beroerte/voorbijgaande ischemische aanval, gedecompenseerd hartfalen of hartfalen van de New York Heart Association klasse III/IV hebben gehad, zwangere vrouwen, vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden (WOCBP; inclusief vrouwelijke adolescenten) en geen effectieve anticonceptie gebruiken, en patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Niet aangeraden

Overweeg de behandeling alleen na het uitvoeren van een risico-batenanalyse en overleg met een cardioloog.

BP=bloeddruk; ECG = elektrocardiogram; HR=hartslag; QTc=hartslaggecorrigeerd QT-interval.

*Voor pediatrische patiënten ≥ 10 jaar is de goedgekeurde dosis Fingolimod 0,25 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht ≤ 40 kg, en 0,5 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht van >40 kg.

Sino-atriaal hartblok, voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie of terugkerende syncope, significante verlenging van het QT-interval [†] , voorgeschiedenis van hartstilstand, ongecontroleerde hypertensie of ernstige slaapapneu.	➤ Het is aanbevolen om ten minste de hele nacht, van 's avonds tot 's morgens uitgebreide observatie uit te voeren ➤ Raadpleeg de cardioloog over de benodigde observatie na de eerste dosis
Gebruik van bètablokkers, hartslag verlagende calciumkanaalblokkers [‡] of andere stoffen waarvan bekend is dat ze de hartslag verlagen [§] .	➤ Overleg met de cardioloog over de mogelijkheid om over te stappen op niet-hartslagverlagende medicijnen ➤ Als verandering van medicatie niet mogelijk is, verleng dan de observatie tot ten minste de hele nacht, van 's avonds tot 's morgens

Aanbevolen stappen voor de behandeling van patiënten met Fingolimod

De checklist en het schema die volgen, zijn bedoeld om te helpen bij de behandeling van patiënten met Fingolimod. Belangrijke stappen en overwegingen voor het starten, voortzetten of beëindigen van de behandeling worden gegeven.

Naam van de patiënt:

Geboortedatum:

Consultant:

Ziekenhuis nummer:

Voorafgaand aan het starten van de behandeling	
☐	Behandeling met Fingolimod wordt niet aanbevolen bij de volgende patiënten, tenzij de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's: • Patiënten met sino-atriaal hartblok, voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie of terugkerende syncope, significante verlenging van het QT-interval*, voorgeschiedenis van hartstilstand, ongecontroleerde hypertensie of ernstige slaapapneu ☐ Vraag advies aan een cardioloog over de meest geschikte controle bij het begin van de behandeling; uitgebreide observatie wordt aanbevolen ten minste de hele nacht, van 's avonds tot 's morgens • Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met bètablokkers, hartslag verlagende calciumkanaalblokkers (bijv. verapamil of diltiazem), of andere stoffen die de hartslag kunnen verlagen (bijv. ivabradine, digoxine, anticholinesterica of pilocarpine) ☐ Vraag advies aan een cardioloog over het overschakelen naar niet-hartslag verlagende geneesmiddelen voordat de behandeling wordt gestart ☐ Als hartslag verlagende medicatie niet kan worden gestopt, vraag dan advies aan een cardioloog over de meest geschikte controle bij aanvang van de behandeling; uitgebreide observatie wordt aanbevolen ten minste de hele nacht, van 's avonds tot 's morgens
☐	Beoordeel voor pediatrische patiënten de stadiëring van Tanner, meet lengte en gewicht en overweeg een volledig vaccinatieschema volgens de standaardzorg.
☐	Zorg ervoor dat patiënten niet gelijktijdig Klasse Ia of Klasse III anti-aritmica gebruiken.
☐	Voer een basislijn elektrocardiogram (ECG) en bloeddruk (BP) meting uit.
☐	Vermijd gelijktijdige toediening van antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve therapieën vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem. Om dezelfde reden mag een besluit voor een langdurige gelijktijdige behandeling met corticosteroïden alleen na zorgvuldige overweging worden genomen.

BP=bloeddruk; ECG = elektrocardiogram; HR=hartslag; QTc=hartslaggecorrigeerd QT-interval.

*Voor pediatrische patiënten ≥10 jaar is de goedgekeurde dosis Fingolimod 0,25 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht ≤40 kg, en 0,5 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht van >40 kg.

Voorafgaand aan het starten van de behandeling	
☐	Zorg voor een recent verslag (binnen 6 maanden) over transaminase- en bilirubinespiegels.
☐	Zorg voor een recent (binnen 6 maanden of na stopzetting van eerdere therapie) volledig bloedbeeld.
☐	Informeer vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, inclusief adolescenten en hun ouders/verzorgers dat Fingolimod gecontra-indiceerd is bij zwangere vrouwen en vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden <u>geen</u> effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken.
☐	Fingolimod is teratogeen. Bevestig een negatief resultaat van een zwangerschapstest voor vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, inclusief vrouwelijke adolescenten, voordat de behandeling wordt gestart en herhaal deze met geschikte tussenpozen tijdens de behandeling.
☐	Informeer vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, inclusief adolescenten en hun ouders/verzorgers over de ernstige risico's van Fingolimod voor de foetus.
☐	Geef alle patiënten, ouders (of wettelijke vertegenwoordigers) en verzorgers de herinnerings/aanwijzingenkaart specifiek voor zwangerschap bij patiënten.
☐	Raad vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, inclusief adolescenten en hun ouders/verzorgers aan om zwangerschap te vermijden en effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken, zowel tijdens de behandeling als gedurende 2 maanden na stopzetting van de behandeling. Counseling moet worden vergemakkelijkt met behulp van de herinnerings/aanwijzingenkaart specifiek voor zwangerschap bij patiënten.
☐	Stel de behandeling uit bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat deze is opgelost.
☐	Humaan papillomavirus (HPV) infectie, waaronder papilloma, dysplasie, wratten en HPV-gerelateerde kanker, wordt gemeld in de postmarketing setting. Kankerscreening (inclusief een Pap-test) en vaccinatie voor HPV-gerelateerde kanker wordt voor patiënten aanbevolen volgens de standaardzorg.
☐	Controleer de antilichaamstatus van het varicella zostervirus (VZV) bij patiënten zonder een door een beroepsbeoefenaar bevestigde voorgeschiedenis van waterpokken of documentatie van een volledige vaccinatiekuur met varicella. Indien negatief, wordt een volledige vaccinatiekuur met varicellavaccin aanbevolen en moet de start van de behandeling met 1 maand worden uitgesteld, om het volledige effect van de vaccinatie mogelijk te maken.
☐	Voer een oftalmologische evaluatie uit bij patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis van diabetes mellitus.
☐	Voer een dermatologisch onderzoek uit. De patiënt moet worden doorverwezen naar een dermatoloog als verdachte laesies, mogelijk indicatief voor basaalcelcarcinoom, of andere cutane neoplasmata (waaronder maligne melanoom, plaveiselcelcarcinoom, Kaposi-sarcoom en Merkelcarcinoom) worden vastgesteld.
☐	Geef patiënten, ouders en verzorgers de Gebruiksaanwijzing voor patiënten, ouders en verzorgers.

Algoritme voor het starten van de behandeling

Alle patiënten, inclusief pediatrie patiënten, moeten gedurende ten minste 6 uur worden gecontroleerd tijdens het starten van de behandeling, zoals beschreven in het algoritme.

Deze procedure moet ook gevolgd worden bij pediatrie patiënten wanneer de dosering wordt overgeschakeld van 0,25 mg naar 0,5 mg Fingolimod eenmaal daags*.

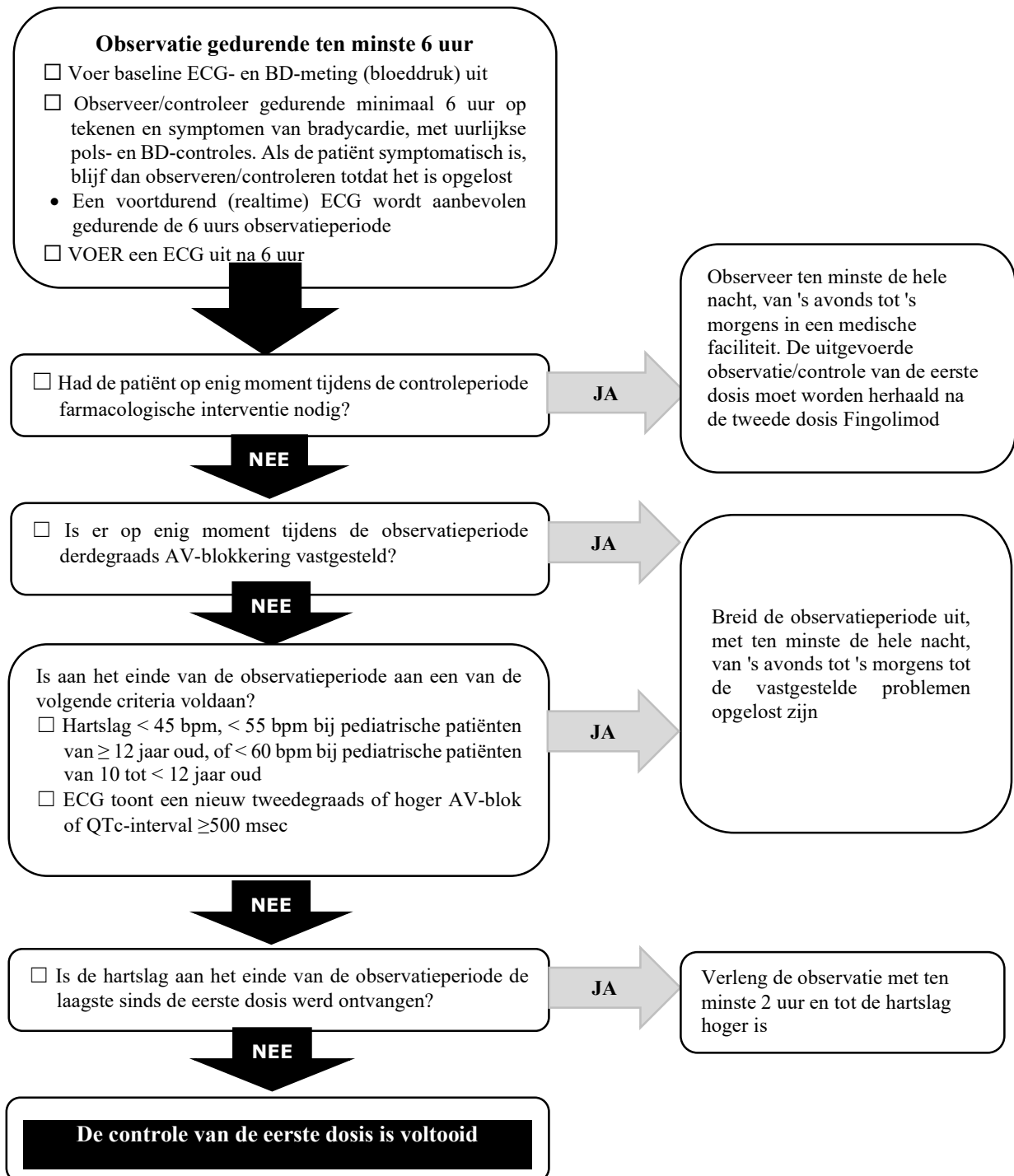
Deze procedure moet worden gevolgd bij het opnieuw starten van de behandeling als Fingolimod wordt stopgezet voor:

- Een dag of langer binnen de eerste 2 weken van de behandeling
- Meer dan 7 dagen in weken 3 en 4
- Meer dan 2 weken na de eerste maand van de behandeling

BP=bloeddruk; ECG = elektrocardiogram; HR=hartslag; QTc=hartslaggecorrigeerd QT-interval.

*Voor pediatrie patiënten ≥ 10 jaar is de goedgekeurde dosis Fingolimod 0,25 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht ≤ 40 kg, en 0,5 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht van >40 kg.

Bovendien moet voor patiënten bij wie Fingolimod niet wordt aanbevolen advies worden ingewonnen bij een cardioloog met betrekking tot gepaste observatie: voor deze groep is dat ten minste de hele nacht, van 's avonds tot 's morgens.



BP=bloeddruk; ECG = elektrocardiogram; HR=hartslag; QTc=hartslaggecorrigeerd QT-interval.

*Voor pediatrie patiënten ≥10 jaar is de goedgekeurde dosis Fingolimod 0,25 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht ≤40 kg, en 0,5 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht van >40 kg.

Tijdens de behandeling	
☐	Een volledige oftalmologische beoordeling moet overwogen worden: • 3 tot 4 maanden na het starten van de behandeling, voor vroege vaststelling van verminderd gezichtsvermogen als gevolg van de medicatie • Tijdens de behandeling voor patiënten met diabetes mellitus of met een voorgeschiedenis van uveïtis
☐	Adviseer patiënten om klinische tekenen en symptomen van infectie onmiddellijk aan hun voorschrijver te melden tijdens, en tot 2 maanden na de behandeling • Voer een snelle diagnostische evaluatie uit bij patiënten met klinische tekenen en symptomen die op encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis kunnen wijzen en start de gepaste behandeling als de diagnose wordt vastgesteld – Er werden ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen van encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door het herpes simplex virus (HSV) en VZV gemeld tijdens de behandeling met Fingolimod. – Er waren meldingen van cryptokokkenmeningitis (soms fataal) na ongeveer 2-3 jaar behandeling, hoewel een exacte relatie met de duur van de behandeling onbekend is • Wees waakzaam voor klinische symptomen van MRI-bevindingen die wijzen op progressieve multifocale leuko-falopathie (PML). Als PML wordt vermoed, moet de behandeling met Fingolimod worden opgeschort totdat PML wordt uitgesloten – Er waren meldingen van PML-gevallen die begonnen na ongeveer 2 tot 3 jaar monotherapeutische behandeling, hoewel een exacte relatie met de duur van de behandeling onbekend is • De behandeling opschorten tijdens ernstige onstekingen
☐	Controleer het volledig bloedbeeld periodiek tijdens de behandeling: in de 3de maand, en ten minste jaarlijks daarna, en onderbreek de behandeling als het aantal lymfocyten $< 0,2 \times 10^9/L^*$
☐	Er waren meldingen van klinisch significante leverbeschadiging en sommige gevallen van acuut leverfalen waarvoor een levertransplantatie nodig was • Bij afwezigheid van klinische symptomen: – Controleer levertransaminasen en serumbilirubine tijdens maanden 1, 3, 6, 9 en 12 gedurende de behandeling, en periodiek tot 2 maanden na het stopzetten van de behandeling met Fingolimod – Als het aantal levertransaminasen groter is dan 3 maar kleiner dan 5 keer de normale bovengrens (ULN) en er geen serumbilirubine verhoging is, dan is meer frequente controle nodig inclusief serumbilirubine en alkalische fosfatase (ALP) meting, om te bepalen of verdere verhogingen optreden en om te vast te stellen of er alternatieve etiologie van leverdisfunctie is. – Als het aantal levertransaminasen groter is dan 3 maar kleiner dan 5 keer de normale bovengrens (ULN) en er wel serumbilirubine verhoging is, dan moet de behandeling met Fingolimod worden stopgezet. De controle van de lever moet worden voortgezet. Als de serumniveaus weer normaal worden (ook als een alternatieve oorzaak van de leverdisfunctie wordt ontdekt), kan de behandeling met Fingolimod opnieuw worden gestart op basis van een zorgvuldige baten-risicobeoordeling van de patiënt*
☐	Tijdens de behandeling mogen vrouwen niet zwanger worden. Stop de behandeling als een vrouw zwanger wordt. Fingolimod moet 2 maanden voor het plannen van een zwangerschap worden gestopt en de mogelijke terugkeer van de ziekte-activiteit moet worden overwogen. Er moet een echografisch onderzoek worden uitgevoerd en er moet medisch advies worden ingediend over de effecten van Fingolimod op de foetus.
☐	Adviseer vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden (inclusief vrouwelijke adolescenten en hun ouders/voogd) dat effectieve anticonceptie moet worden gebruikt tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 maanden na het stopzetten van de behandeling. Zwangerschapstests moeten met passende tussenpozen worden herhaald.

*Voor pediatrie patiënten ≥ 10 jaar is de goedgekeurde dosis Fingolimod 0,25 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht ≤ 40 kg, en 0,5 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht van >40

☐	Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden (inclusief vrouwelijke adolescenten en hun ouders / voogd / verzorgers) moeten regelmatig worden geïnformeerd over de ernstige risico's van Fingolimod voor de foetus
☐	Zorg ervoor dat vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden (inclusief vrouwelijke adolescenten), hun ouders (of wettelijke voogd) regelmatige advies krijgen dat wordt verstrekt met behulp door de Herinnerings/aanwijzingenkaart specifiek voor zwangerschap bij patiënten
☐	Om de effecten van blootstelling aan Fingolimod bij zwangere vrouwen met MS te helpen bepalen, worden artsen aangemoedigd om zwangere patiënten te melden die op enig moment tijdens de zwangerschap (vanaf 8 weken voorafgaand aan de laatste menstruatie) zijn blootgesteld aan Fingolimod Biocon 0,5 mg harde capsules, en dit via e-mail naar drugsafety.smv@biocon.com of via onze webpagina https://pharmacovigilance.biocon.com/
☐	Waakzaamheid voor basaalcelcarcinoom en andere cutane neoplasmata wordt aanbevolen tijdens huidonderzoek om de 6 tot 12 maanden, met verwijzing naar een dermatoloog als verdachte laesies worden vastgesteld • Waarschuw patiënten voor blootstelling aan zonlicht zonder bescherming • Zorg ervoor dat patiënten niet gelijktijdig fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen
☐	Fingolimod heeft een immunosuppressief effect en kan het risico op de ontwikkeling van lymfomen (waaronder mycosis fungoides) en andere maligniteiten (met name die van de huid), en ernstige opportunistische infecties verhogen. Tijdens de observatie/controle moet worden gelet op zowel huidmaligniteiten als fungoides. Houd patiënten nauwlettend in de gaten tijdens de behandeling, vooral degenen met gelijktijdige aandoeningen, of bekende factoren zoals eerdere immunosuppressieve therapie; en stop de behandeling als een risico wordt vermoed.
☐	Er zijn gevallen van epileptische aanvallen gemeld, waaronder status epilepticus. Waakzaamheid wordt aanbevolen voor epileptische aanvallen, vooral bij patiënten met onderliggende aandoeningen of met een reeds bestaande voorgeschiedenis of familiegeschiedenis van epilepsie.
☐	Controleer pediatrie patiënten op klinische tekenen en symptomen van depressie en angst
☐	Herbeoordeel elk jaar het kosten-baten voordeel van een behandeling met Fingolimod voor elke patiënt, met name voor pediatrie patiënten
Na stopzetting van de behandeling	
☐	Herhaal de observatie/controle van de eerste dosis zoals uitgevoerd bij het starten van de behandeling wanneer de behandeling wordt onderbroken voor: • Een dag of meer tijdens de eerste 2 weken van de behandeling • Meer dan 7 dagen tijdens weken 3 en 4 van de behandeling • Meer dan 2 weken na een maand behandeling
☐	Patiënten adviseren om klinische tekenen en symptomen van infectie onmiddellijk aan hun behandelende arts te melden tot 2 maanden na stopzetting van de behandeling ☐ Adviseer patiënten om waakzaam te zijn voor klinische tekenen van encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis-infectie en PML
☐	Informeer vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden (inclusief vrouwelijke adolescenten en hun ouders/verzorgers) dat effectieve anticonceptie nodig is gedurende 2 maanden na stopzetting vanwege de ernstige risico's van Fingolimod voor de foetus
☐	Adviseer vrouwen die stoppen met de behandeling met Fingolimod omdat ze zwanger willen worden dat hun ziekte-activiteit kan terugkeren
☐	Waakzaamheid voor de mogelijkheid van ernstige verergering van de ziekte na stopzetting van de behandeling wordt aanbevolen • In gevallen van ernstige exacerbatie moet zo nodig een geschikte behandeling worden begonnen
Samenvatting begeleiding specifiek voor pediatrie patiënten	

*Voor pediatrie patiënten ≥ 10 jaar is de goedgekeurde dosis Fingolimod 0,25 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht ≤ 40 kg, en 0,5 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht van >40

kg.

☐	Overweeg een volledig vaccinatieschema voordat u met Fingolimod begint
☐	Patiënten en hun ouders/verzorgers adviseren over de immunosuppressieve effecten van Fingolimod
☐	Lichamelijke ontwikkeling beoordelen (Tanner-stadiëring) en lengte en gewicht meten, volgens de standaardzorg
☐	Voer cardiovasculaire observatie/controle uit
☐	Voer de eerste dosis observatie/controle uit bij de start van de behandeling vanwege het risico op bradyaritmie
☐	Herhaal de observatie/controle van de eerste dosis bij pediatrische patiënten wanneer de dosering wordt gewijzigd van 0,25 mg naar 0,5 mg Fingolimod eenmaal daags*
☐	Benadruk het belang van het nauwgezet volgen van de therapieaanwijzingen voor patiënten, vooral met betrekking tot onderbreking van de behandeling en de noodzaak om de eerste-dosisobservatie/controle te herhalen
☐	Controleer de patiënt op klinische tekenen en symptomen van depressie en angst
☐	Zorg voor begeleiding bij het observeren/controleren op aanvallen

Melding van bijwerkingen:

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg kunnen ook bijwerkingen en gevallen van zwangerschap melden die verband houden met het gebruik van Fingolimod Biocon 0,5 mg capsule (hard) via e-mail aan drugsafety.smv@biocon.com of via onze webpagina <https://pharmacovigilance.biocon.com/>

U kunt de bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het landelijke meldsysteem.

Datum van opstelling: oktober 2021



*Voor pediatrische patiënten ≥ 10 jaar is de goedgekeurde dosis Fingolimod 0,25 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht ≤ 40 kg, en 0,5 mg eenmaal daags voor een lichaamsgewicht van >40 kg.