

Modtaget Lms**C130108 - 4554**Tel +45 39168400
Fax +45 39168401
E-mail: lise.warming
@novartis.com

Anne Øster
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

7. januar 2013

Direkte kommunikation til sundhedspersoner. Nærmere beskrivelse af hvornår første-dosis-monitorering bør gentages for Gilenya (fingolimod)

Resumé

Novartis informerede dig i april 2012 om en skærpet procedure for første-dosis-monitorering i relation til forbigående nedsættelse af hjerterytmen og forsinket atrioventrikulær impulsoverledning ved behandlingsstart med Gilenya. Disse anbefalinger blev inkluderet i produktinformationen.

Formålet med denne information er at vejlede om gentagen "første dosis kardiologisk monitorering" i tilfælde af afbrydelse af behandlingen, og hos patienter som kræver farmakologisk intervention for at behandle bradyarytmi-relaterede symptomer efter første dosis.

Ny rådgivning:

Afbrydelse i behandling:

Man bør anvende samme monitorering som ved første dosis, hvis behandlingen afbrydes

- 1 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

Hvis afbrydelse af behandlingen er af kortere varighed end nævnt ovenfor, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt.

Patienter som kræver farmakologisk intervention for at behandle bradyarytmi-relaterede symptomer efter første dosis

Som det er beskrevet i det gældende SmPC bør patienter, som kræver farmakologisk intervention ved første dosis, monitoreres natten over på sygehus.

Det anbefales at gentage første-dosis-monitoreringen også efter 2. dosis hos disse patienter.

Disse anbefalinger er reflekteret i den nye version af produktresumeeet og i indlægssedlen og er gældende umiddelbart.

Yderligere information om sikkerhedsproblemer

Det vides at Gilenyas indvirkning på hjertet og den atrioventrikulære impulsoverledning kan forekomme igen ved re-introduktion af Gilenyabehandling efter afbrydelse i behandlingen. Nærmere analyser af den kliniske farmakologi og data fra dosistitrering tyder på, at risikoen for forekomst af disse virkninger afhænger af varigheden af afbrydelsen og tiden siden påbegyndelse af Gilenyabehandling.

Den opdaterede vejledning i produktresumeeet vedrørende behandling af forbigående nedsættelse af hjerterytmen og forsinkelse i den ventrikulære impulsoverledning ved behandlingsstart med Gilenya er beskrevet i vedlagte bilag.

Indholdet i dette brev er godkendt af Sundhedsstyrelsen.

Indberetning af bivirkninger

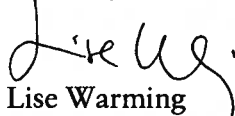
Sundhedspersonale bør indberette enhver mistanke om bivirkninger relateret til anvendelse af Gilenya i overensstemmelse med de nationale krav.

Formodede bivirkninger skal meldes til Sundhedsstyrelsen.

Skema og vejledning findes på www.meldenbivirkning.dk. Alternativt kan indberetningsskema rekvireres på telefon 44 88 97 57.

Alternativt kan du også indberette til Novartis Healthcare A/S, Edvard Thomsens Vej 14, DK-2300 København S, email: safety.dk@novartis.com.

Med venlig hilsen
Novartis Healthcare A/S


Lise Warming
Medicinsk chef

Bilag

Uddrag af det reviderede produktresumé (hvor ændringerne er markeret).

Bilag

Opdaterede afsnit fra det reviderede Produktresumé og indlægsseddel

(opdateret tekst i relation til de reviderede anbefalinger er **med fed skrift og understreget**)

Produktresumé

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og gennemføres under opsyn af en læge med erfaring i multipel sklerose.

Dosering

Den anbefalede dosis af Gilenya er 0,5 mg indtaget oralt en gang dagligt. Gilenya kan tages sammen med eller uden mad.

Det anbefales at udføre samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart, når behandling har været afbrudt i:

- **1 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.**

Hvis afbrydelse af behandlingen er af kortere varighed end nævnt ovenfor, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Bradykardi

Påbegyndelse af behandling med Gilenya medfører et forbigående fald i hjertefrekvensen og kan også være forbundet med forsinkelse i den atrioventrikulære impulsoverledning, inklusive forbigående, spontant ophørende komplet AV-blok i enkeltstående tilfælde (se pkt. 4.8 og 5.1).

Efter den første dosis begynder faldet i hjertefrekvensen inden for en time og er mest udtalt inden for 6 timer. Gilenyas negative kronotrope virkning varer ved ud over 6 timer og aftager gradvist over de efterfølgende behandlingsdage. Ved fortsat administration vender hjertefrekvensen tilbage til udgangsværdien i løbet af en måned. Ledningsforstyrrelser har typisk været forbigående og asymptomatiske. De har normalt ikke været behandlingskrævende og er ophørt i løbet af de første 24 timers behandling. Om nødvendigt kan fingolimod-induceret fald i hjertefrekvensen reverteres med parenterale doser af atropin eller isoprenalin.

Alle patienter skal have optaget ekg og målt blodtryk før og 6 timer efter den første dosis af Gilenya. Alle patienter skal monitoreres i 6 timer for symptomer på bradykardi med måling af puls og blodtryk hver time. Kontinuerlig (*real time*) ekg-monitorering i 6-timers-perioden anbefales.

Hvis der opstår bradykardi-relaterede symptomer efter doseringen, skal der iværksættes passende klinisk behandling, og monitoreringen skal fortsætte, indtil symptomerne er ophørt. Hvis en patient har behov for farmakologisk intervention under første-dosis-monitoreringen, skal patienten monitoreres natten over på sygehus og **første-dosis-monitorering skal gentages efter anden dosis af Gilenya.**

Hvis hjertefrekvensen ved 6 timer er den laveste værdi, efter den første dosis blev administreret (antydende at den maksimale farmakodynamiske virkning på hjertet endnu ikke er nået), skal monitoreringen forlænges med mindst 2 timer, og indtil hjertefrekvensen stiger igen. Hvis hjertefrekvensen efter 6 timer er <45 slag pr. minut, eller hvis ekg viser nyopstået AV-blok af 2. grad eller derover eller QTc-interval ≥ 500 msek., skal der også foretages forlænget monitoring (monitorering mindst natten over), og indtil tilstanden er ophørt. Tilstedeværelse af 3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt skal også medføre forlænget monitoring (monitorering mindst natten over).

På grund af risiko for alvorlige rytmeforstyrrelser bør Gilenya ikke anvendes til patienter med Mobitz type II AV-blok af 2. grad eller derover, syg sinus-syndrom eller sinuatrialt blok, symptomatisk bradykardi eller tilbagevendende synkope i anamnesen eller til patienter med signifikant QT-forlængelse (QTc >470 msek. (kvinder) eller >450 msek. (mænd)). Da signifikant bradykardi tolereres dårligt af patienter med iskæmisk hjertesygdom (inklusive angina pectoris), cerebrovaskulær sygdom, myokardie-infarkt i anamnesen, kongestiv hjerterinsufficiens, tidligere hjertestop, ukontrolleret hypertension eller svær søvnapnø, bør Gilenya ikke anvendes til disse patienter. Til sådanne patienter bør behandling med Gilenya kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici. Hvis behandling overvejes, skal der søges rådgivning hos en kardiolog inden initiering af behandling for at fastlægge den mest hensigtsmæssige monitoring. Det anbefales at forlænge monitoreringen mindst natten over ved behandlingsstart (se også pkt. 4.5).

Gilenya er ikke undersøgt hos patienter med arytmier, som kræver behandling med antiarytmika af klasse Ia (fx quinidin, disopyramid) eller klasse III (fx amiodaron, sotalol). Lægemidler af klasse Ia og III mod arytmie er sat i forbindelse med tilfælde af torsades de pointes hos patienter med bradykardi. Da påbegyndelse af behandling med Gilenya medfører nedsat hjertefrekvens, må Gilenya ikke gives sammen med disse lægemidler.

Der er begrænset erfaring med Gilenya til patienter, der samtidig er i behandling med betablokkere, calciumantagonister, som sænker hjertefrekvensen (som fx verapamil, diltiazem eller ivabradin) eller andre lægemidler, der kan sænke hjertefrekvensen (fx digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin). Da behandlingsstart med Gilenya også er forbundet med fald i hjertefrekvensen (se også pkt. 4.8, Bradykardi), kan samtidig anvendelse af disse stoffer under initiering af Gilenya være

forbundet med alvorlig bradykardi og hjerteblok. På grund af den potentielle additive virkning på hjertefrekvensen bør behandling med Gilenya ikke startes hos patienter, som samtidig er i behandling med disse lægemidler (se også pkt. 4.5). Til disse patienter skal behandling med Gilenya kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici. Hvis behandling med Gilenya overvejes, bør der søges rådgivning hos en kardiolog vedrørende skift til lægemidler, der ikke sænker hjertefrekvensen, før behandlingen initieres. Hvis medicinen, som sænker hjertefrekvensen, ikke kan seponeres, skal der søges rådgivning hos en kardiolog for at fastlægge passende monitorering efter første dosis. Det anbefales at forlænge monitorering mindst natten over (se også pkt. 4.5).

Virkningerne på hjertefrekvensen og den atrioventrikulære impulsoverledning kan forekomme igen, når behandlingen med Gilenya genoptages, afhængigt af varigheden af afbrud i behandlingen og tiden siden start af behandling med Gilenya. Det anbefales at udføre samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart, når behandling har været afbrudt i:

- **1 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.**

Hvis afbrydelse af behandlingen er af kortere varighed end nævnt ovenfor, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gilenya

Langsom puls (bradykardi) og uregelmæssig hjerterytme: I begyndelsen af behandlingen bevirker Gilenya, at du får en langsom puls. Du kan derfor føle dig svimmel eller træt eller mærke dit hjerte slå, eller dit blodtryk kan falde. Hvis disse virkninger er tydelige, skal du sige det til din læge; det er måske nødvendigt, at du bliver behandlet straks. Gilenya kan også bevirke, at hjertet slår uregelmæssigt, især efter første dosis. Uregelmæssig hjerterytme bliver sædvanligvis normal igen i løbet af mindre end en dag. Langsom puls bliver sædvanligvis normal igen i løbet af en måned.

Din læge vil bede dig om at blive i afdelingen i mindst 6 timer, efter du har fået den første dosis Gilenya, så du kan få målt puls og blodtryk hver time, og passende forholdsregler kan træffes i tilfælde af, at du får bivirkninger, der opstår i begyndelsen af behandlingen. Du skal have taget elektrokardiogram før den første Gilenya-dosis og efter 6-timers-monitoreringsperioden. Din læge kan vælge at overvåge dit elektrokardiogram hele tiden i denne periode. Hvis du efter 6-timers-perioden har meget langsom eller faldende puls, eller hvis dit elektrokardiogram er unormalt, kan det være nødvendigt at overvåge dig i en længere periode (i mindst 2 timer til og muligvis natten over), indtil dette er ophørt. **Det samme kan gælde, hvis du genoptager Gilenya-behandlingen, efter den har været afbrudt, afhængig af både hvor lang tid den har været afbrudt, og hvor længe du har taget Gilenya før afbrydelsen.**

Hvis du har eller er i risiko for at få uregelmæssig eller unormal hjerterytme, hvis dit elektrokardiogram er unormalt, eller hvis du hjertesygdom eller hjertesvigt, er Gilenya måske ikke hensigtsmæssigt til dig.

Hvis du tidligere har haft langsom puls eller oplevet pludseligt at tabe bevidstheden, er Gilenya måske ikke den rigtige medicin for dig. Du vil blive undersøgt af en hjertelæge (kardiolog), som vil rådgive dig i, hvordan du skal starte behandling med Gilenya, herunder overvågning den første nat.

Hvis du tager medicin, der kan forårsage, at din hjerterefrekvens sænkes, er Gilenya måske ikke den rigtige medicin for dig. Du vil blive undersøgt af en hjertelæge, som vil se, om du kan skiftes til nogle andre lægemidler, som ikke sænker din hjerterefrekvens, så du kan komme i behandling med Gilenya. Hvis et skift er umuligt, vil hjertelægen give rådgivning om, hvordan du skal starte behandling med Gilenya, herunder overvågning den første nat.

3. Sådan skal du tage Gilenya

Hvis du har glemt at tage Gilenya

Hvis du har taget Gilenya i mindre end 1 måned, og du glemmer at tage 1 dosis en hel dag, skal du kontakte din læge, før du tager næste dosis. Din læge kan beslutte at holde dig under observation, når du tager næste dosis.

Hvis du har taget Gilenya i mindst 1 måned og har glemt at tage medicinen i mere end 2 uger, skal du kontakte din læge, før du tager næste dosis. Din læge kan beslutte at holde dig under observation, når du tager næste dosis. Hvis du har glemt at tage medicinen i op til 2 uger, kan du dog tage den næste dosis efter planen.

Tag aldrig en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.