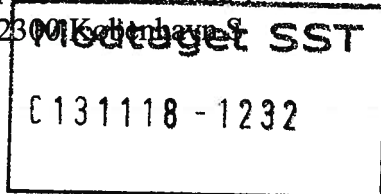


Anne Øster
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S



15. november 2013

Direkte information til sundhedspersonale

Hæmofagocytotisk syndrom indberettet hos patienter behandlet med fingolimod (Gilenya®)

Sundhedsstyrelsen og Novartis ønsker i enighed med Det Europæiske Lægemiddelagentur at informere om 2 tilfælde af hæmofagocytotisk syndrom med dødelig udgang.

Resumé

- Der er indberettet 2 tilfælde af hæmofagocytotisk syndrom (HPS) med dødelig udgang begge set i sammenhæng med en infektion hos patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg/dag i henholdsvis 9 og 15 måneder.
- Det er vigtigt, at HPS diagnosticeres tidligt, da prognosen forbedres ved tidlig behandlingsstart af HPS og/eller den underliggende tilstand f.eks. en virusinfektion.
- Symptomer der ofte er forbundet med HPS:
 - feber, asteni, hepato-splenomegali og adenopati som kan være ledsaget af mere alvorlige manifestationer så som leversvigt eller dårlig lungefunktion.
 - progressiv cytopeni, svært forhøjet serum-ferritin, hypertriglyceridæmi, hypofibrinogenæmi, koagulationsforstyrrelse, levercytolyse og hyponatriæmi.

Yderligere information om hæmofagocytotisk syndrom og anbefalinger

Hensigten med dette brev er at gøre sundhedspersonale opmærksom på vanskeligheden ved at diagnosticere HPS og vigtigheden af en tidlig diagnose, da der er risiko for et dårligere udkomme, hvis diagnosen og dermed behandlingen forsinkes.

HPS er et meget sjældent og potentielt livstruende hyperinflammatorisk syndrom, som er beskrevet i forbindelse med infektioner (primære eller ved reaktivering af virusinfektioner f.eks. Epstein Barr Virus), malignitet (f.eks. lymfom), immundefekt og forskellige autoimmune sygdomme (f.eks. lupus).

Det skal bemærkes, at Gilenya (fingolimod) er et selektivt immunsuppressivum, og at dets virkning på immunsystemet øger risikoen for infektioner. Der er i forbindelse med brugen af lægemidlet indberettet tilfælde af alvorlige infektioner. Produktresuméet (SmPC-et) for Gilenya (fingolimod) er blevet opdateret med henblik på at indeholde oplysning om, at der er indberettet tilfælde af HPS med dødelig udgang.

Diagnose

Klinisk manifesterer HPS sig ofte med feber, asteni, hepato-splenomegali og adenopati, som kan være relateret til mere alvorlige manifestationer såsom leversvigt eller dårlig lungefunktion. HPS kan have dødelig udgang især ved sen diagnosticering og dermed forsinket start af passende behandling.

Laboratoriefund omfatter ofte progressiv cytopeni, svært forhøjet serumferritin, hypertriglyceridæmi, hypofibrinogenæmi, koagulationsforstyrrelse, levercytolyse og hypernatriæmi.

Det cytopatologiske udtryk af HPS er aktiveringen af veldifferentierede makrofager med prominent hæmofagocytose i de bloddannende organer eller lymfeknuder.

Diagnosticering kræver vurdering af alle kliniske og laboratoriemæssige fund og skal bekræftes af en specialist.

Behandling

Tidlig erkendelse og hurtig behandling er vist at forbedre prognosen af HPS.

Der findes ingen standardbehandling af HPS i dag; det er beskrevet, at behandling med forskellige kemoterapeutika i visse situationer har resulteret i et forbedret udkomme. Udover behandling af syndromet er det er vigtigt også at behandle den underliggende sygdom (f.eks. virusinfektionen).

Indberetning af bivirkninger

Sundhedspersonale bør indberette alle formodede bivirkninger relateret til brug af Gilenya (fingolimod) til Sundhedsstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S.

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

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dette muliggør hurtig identifikation af ny sikkerhedsinformation.

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

Har du spørgsmål eller brug for yderligere information vedrørende brugen af Gilenya (fingolimod), bedes du henvende dig til vores medicinske information på telefonnummer 39 16 84 00.

Med venlig hilsen
Novartis Healthcare A/S



Lise Warming
Medicinsk chef

Forkortet produktinformation for GILENYA (FINGOLIMOD) 0,5 mg, hårde kapsler.

Indikation: Gilenya er indiceret som sygdomsmodificerende behandling i monoterapi ved meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose hos følgende voksne patienter: Patienter med høj sygdomsaktivitet trods behandling med et beta-interferon. Disse patienter kan defineres som patienter, der ikke responderer på et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb (sædvanligvis behandling i mindst et år) med beta-interferon. Patienterne skal have oplevet mindst 1 attack i det forudgående år, mens de er i behandling og have mindst 9 T2-hyperintense læsioner påvist ved kranial MR-scanning eller mindst 1 læsion med opladning efter gadolinium kontrast. Patienter, der ikke responderer, kan også defineres som patienter med uforandret eller øget attackhyppighed eller pågående svære attacke i forhold til det forudgående år. Eller Gilenya er indiceret til patienter med svær hurtig-udviklende recidiverende-remitterende multipel sklerose, defineret ved 2 eller flere invaliderende attacke på ét år og med 1 eller flere læsioner med opladning efter gadolinium ved kranial MR-scanning eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrde i forhold til en tidligere nylig MR-scanning.

Dosering*: Behandlingen bør indledes og superviseres af en læge med erfaring i multipel sklerose. Den anbefalede dosis er 0,5 mg indtaget oralt en gang dagligt. Gilenya kan tages sammen med eller uden mad. Samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart anbefales, 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 behandlingsafbrydelsen er af kortere varighed end nævnt ovenfor, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt. Patienterne kan skifte direkte fra beta-interferon eller glatirameracetat til Gilenya, medmindre der er tegn på relevante, behandlingsrelaterede abnormiteter, fx neutropeni. **Ældre (>65 år):** Anvendes med forsigtighed. **Nedsat nyrefunktion:** Ingen dosisjustering til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion. **Nedsat leverfunktion:** Må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Ingen dosisjustering til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, men der skal dog udvises forsigtighed ved initiering af behandling. **Diabetiske patienter:** Skal anvendes med forsigtighed pga. en potentiel forøgelse af risikoen for makulært ødem. **Pædiatrisk population:** Ingen anbefalinger til børn i alderen 0 til 18 år. **Overdosering*:** Ved 40 mg rapporteredes en let sammensnævring eller ubehag i brystet. Hvis overdoseringen forekommer efter første eksponering for Gilenya, er det vigtigt at monitorere patienten med kontinuerligt (*real time*) ekg og måling af hjertefrekvens og blodtryk hver time, i hvert fald de første 6 timer. Hvis hjertefrekvensen efter 6 timer er <45 slag pr. minut, eller hvis ekg 6 timer efter den første dosis viser AV-blok af 2. grad eller derover eller hvis det viser QTc-interval ≥ 500 msek., skal monitorering forlænges mindst natten over og indtil tilstanden er ophørt. Tilstedeværelse af 3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt skal også medføre forlænget monitorering herunder monitorering natten over. Hverken dialyse eller plasmadudskiftning medfører, at fingolimod fjernes fra kroppen. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Kendt immundefektsyndrom. Patienter med øget risiko for opportunistiske infektioner inklusive immunkompromitterede patienter (herunder dem som er i immunosuppressiv behandling, eller dem som er immunkompromitterede af tidligere behandlinger). Alvorlige aktive infektioner, aktive kroniske infektioner (hepatitis, tuberkulose). Kendte, aktive maligniteter, bortset fra patienter med kutant basalcellekarcinom. Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). **Bivirkninger*:** **Meget almindelig ($\geq 1/10$):** Influenzavirusinfektioner, hovedpine, hoste, diaré, rygsmerter, forhøjet alanin-aminotransferase. **Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Herpesvirusinfektioner, bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, Tinea-infektioner, lymfopeni, leukopeni, depression, svimmelhed, paræstesi, migræne, tågesyn, øjensmerter, bradykardi, atrioventrikulært blok, hypertensjon, dyspnø, eksem, alopeci, pruritus, asteni, forhøjet gammaglutamyl-transferase, forhøjede leverenzymmer, abnorm leverfunktions-tests, forhøjede blodtriglycerider, vægttab. **Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):** Pneumoni, sænket stemningsleje, makulært ødem, nedsat neutrofilal. To tilfælde af herpesinfektion med dødelig udgang forekom ved den højere dosis på 1,25 mg. **Efter markedsføring:** enkeltstående tilfælde med forsinket opståen, inklusive forbigående asystoli og uforklarlig død, inden for 24 timer efter den første dosis ved samtidig medicinering med andre lægemidler og/eller forudeksisterende sygdom. Sammenhængen mellem Gilenya og disse hændelser er usikker. I kliniske studier blev der i sjældne tilfælde set påvirkning af nervesystemet hos patienter, der fik fingolimod i højere doser (1,25 eller 5,0 mg), herunder iskæmisk og hæmoragisk apopleksi, posteriort reversibelt encefalopati-syndrom og atypiske neurologiske tilstande såsom akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM)-lignende tilfælde. Sjældne tilfælde af posteriort reversibelt encefalopati-syndrom er også blevet rapporteret ved doser på 0,5 mg i både kliniske studier og efter markedsføring. Sjældne tilfælde af perifer arteriel okklusion ved højere doser (1,25 mg). Der er set tilfælde af lymfomer af forskellig art i både kliniske studier og efter markedsføring, inklusive et dødeligt tilfælde af Epstein Barr virus (EBV)-positiv B-celle-lymfom. Forekomsten af lymfomer var højere i kliniske studier i forhold til, hvad der forventes i den generelle population. **Interaktioner*:** Antineoplastiske, immunsuppressive eller immunmodulerende behandlinger bør ikke gives samtidig. Der skal udvises forsigtighed, når patienter overføres fra langtidsvirkende behandlinger, som påvirker immunsystemet, fx natalizumab eller mitoxantron. Samtidig behandling af attacke med kortikosteroider i en kort periode har ikke været forbundet med forhøjet infektionsrate. Under og op til to måneder efter behandling med Gilenya kan vaccination være mindre effektiv. Anvendelse af svækkede vacciner skal undgås. Behandling med Gilenya bør ikke startes hos patienter, som får betablokkere eller andre stoffer, som kan nedsætte hjertefrekvensen, såsom klasse Ia- og III-antiarytmika, calciumantagonister (som ivabradin, verapamil eller diltiazem), digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin uden rådgivning hos en kardiolog vedrørende skift til lægemidler eller hensigtsmæssig monitorering under behandlingsstart. Hvis medicinen, som sænker hjertefrekvensen, ikke kan seponeres, anbefales monitorering mindst natten over. Der skal iagttages forsigtighed med stoffer, som kan hæmme CYP3A4 (proteasehæmmere, azolsvampemidler, visse macrolider såsom clarithromycin eller telithromycin). **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen*:** 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 (3. grads AV-blok) i enkeltstående tilfælde. Efter den første dosis begynder faldet i hjertefrekvensen inden for en time og er maksimal inden for 6 timer. 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. Ved behov for farmakologisk intervention under første dosis, skal patienten monitoreres natten over på sygehus, og første-dosis-monitorering skal gentages efter anden Gilenya-dosis. Hvis hjertefrekvensen ved 6 timer er den laveste værdi, efter den første dosis blev administreret, 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 (mindst natten over), og indtil tilstanden er ophørt. Tilstedeværelse af

3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt skal også medføre forlænget monitorering (mindst natten over). Gilenya bør 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. Da signifikant bradykardi tolereres dårligt af patienter med iskæmisk hjertesygdom (inklusive angina pectoris), cerebrovaskulær sygdom, myokardie-infarkt i anamnesen, kongestiv herteinsufficiens, tidligere hjertestop, ukontrolleret hypertension eller svær søvnapnø, bør Gilenya ikke anvendes til disse patienter. Hvis behandling overvejes, skal der søges rådgivning hos en kardiolog inden initiering af behandling. Det anbefales at forlænge monitoreringen mindst natten over ved behandlingsstart. Samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart anbefales, 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 behandlingsafbrydelsen er af kortere varighed end nævnt ovenfor, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt. Der bør foreligge resultat af en komplet blodtælling (CBC) (dvs. indenfor 6 måneder). Periodisk undersøgelse af CBC anbefales også under behandlingen og ved tegn på infektion. Ved et absolut lymfocytaltal på $<0,2 \times 10^9/l$, som bekræftes ved en gentagen måling, skal behandlingen afbrydes indtil normalisering. Hvis patienten har en aktiv, svær infektion, skal behandlingen med Gilenya udsættes indtil patienten er restitueret. Før behandling med Gilenya påbegyndes, skal patienter, som ikke har haft skoldkopper eller ikke er vaccineret mod varicella zoster-virus (VZV), testes for VZV-antistoffer. VZV-vaccination af antistofnegative patienter skal overvejes. Behandlingen skal udsættes til 1 måned efter vaccination. Patienterne skal instrueres i at rapportere symptomer på infektion til deres læge under behandlingen og i op til to måneder efter seponering. Hvis patienten udvikler en alvorlig infektion, skal det overvejes at seponere Gilenya. Der er rapporteret makulært ødem med eller uden visuelle symptomer, fortrinsvis inden for de første 3-4 måneder af behandlingen. Det anbefales derfor at foretage en oftalmologisk undersøgelse 3-4 måneder efter påbegyndt behandling. Hvis en patient rapporterer synsforstyrrelser på noget tidspunkt under behandlingen, skal der foretages en vurdering af fundus, herunder også af makula. For patienter, som tidligere har haft uveitis, og patienter med diabetes mellitus er der en øget risiko for makulært ødem og det anbefales får foretaget en oftalmologisk vurdering, før behandling med Gilenya påbegyndes, samt opfølgende vurderinger under behandlingen. Det anbefales at afbryde behandlingen med Gilenya, hvis patienten udvikler makulædem. Fingolimodbehandlingen blev afbrudt ved forhøjelser af leveraminotransferase på mere end 5 gange øvre normalgrænse (ULN). Serumaminotransferaseniveauerne blev normale igen indenfor ca. 2 måneder efter seponering af fingolimod. Initiering af behandling bør udsættes hos patienter med aktiv viral hepatitis indtil infektionen er ophørt. Der bør være nye målinger (dvs. indenfor de seneste 6 måneder) af aminotransferaser og bilirubin tilgængelige ved indledning af behandling med Gilenya. Hvis der ikke er kliniske symptomer, bør lever-aminotransferaser måles ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandlingen og periodisk derefter. Hvis lever-aminotransferaser stiger til over 5 gange ULN, bør hyppigere monitorering indledes, inklusive måling af serumbilirubin og alkalisk fosfatase. Ved gentagne målinger af lever-aminotransferase 5 gange ULN skal behandling med Gilenya afbrydes og først genoptages, når normaliseret. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af Gilenya hos patienter med signifikant leversygdom i anamnesen. Da fingolimod nedsætter antallet af lymfocytter i blodet på grund af omfordeling, kan tællinger af det perifere lymfocytaltal ikke anvendes til at vurdere status for en delmængde af lymfocytter. Laboratorietests, som indebærer anvendelse af cirkulerende mononukleære celler, kræver større blodmængder på grund af reduktionen af antallet af cirkulerende lymfocytter. Der skal iagttages forsigtighed, hvis patienter med ukontrolleret hypertension behandles med Gilenya. Blodtrykket bør monitoreres jævnlige under behandling med Gilenya. Gilenya bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svær respiratorisk lidelse, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesygdom. Der skal iagttages forsigtighed ved skift af patienter fra natalizumab til Gilenya. Hvis det besluttes at stoppe behandlingen med Gilenya, er det nødvendigt med et 6-ugers interval uden behandling for at udvaske fingolimod fra cirkulationen. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner*:** Gilenya påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan dog forekomme svimmelhed og døsighed ved indledning af behandling med Gilenya. **Graviditet og amning*:** Før behandling med Gilenya initieres, skal kvinder i den fertile alder rådgives om den potentielle alvorlige risiko for fostret og nødvendigheden af effektiv kontraception under og to måneder efter behandlingsophør. Der skal foreligge en negativ graviditetstest inden behandlingsstart. Aktiv kontraception anbefales. Hvis en kvinde bliver gravid under behandling, anbefales det at seponere Gilenya. Kvinder, der får Gilenya, bør ikke amme. **Udleveringsgruppe: BEGR. Ikke tilskudsberettiget. Priser (AUP+eksp. gebyr) og pakninger pr. 12. november 2013:** Hårde kapsler 0,5 mg: 7 stk., Vnr. 050438, 4.521,50 kr.; 28 stk., Vnr. 558770, 18.020,60 kr.; Dagsaktuel pris kan findes på www.medicinpriser.dk. De afsnit, som er markeret med *, er omskrevet og/eller forkortet i forhold til det produktresumé, som EMA har godkendt. Baseret på produktresumé dateret: 25. april 2013.

For yderligere information kan hele produktresuméet vederlagsfrit rekvireres hos Novartis Healthcare A/S.