

Risicominimalisatie-materiaal voor zorgverleners over de risico's van fingolimod

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van fingolimod te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Versie 8, mei 2025

Fingolimod is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing- remitting multiple sclerose in de volgende groepen van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel, of
- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing- remitting multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende schubs in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Samenvatting

- Het gebruik van fingolimod verhoogt het risico op bradyaritmie en onregelmatige hartslag bij start van de behandeling. Aanbevelingen voor de cardiovasculaire monitoring bij alle patiënten bij de eerste dosis, wanneer verlengde monitoring noodzakelijk is en na het onderbreken van de behandeling worden in dit materiaal weergegeven.
- De effecten van fingolimod op het immuunsysteem kunnen het risico op infecties verhogen. Periodiek bepalen van een compleet bloedbeeld (CBC) voor en tijdens de behandeling wordt aanbevolen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk verschijnselen en klachten van infecties te melden tijdens en tot 2 maanden na de behandeling met fingolimod. Aanbevelingen voor controle of in het geval van verschijnselen van infecties, zoals encefalitis, meningitis, meningo-encefalitis, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), varicella zoster-infectie of HPV-infectie en met betrekking tot vaccinaties staan in dit materiaal beschreven.
- Het wordt aanbevolen om waakzaam te zijn voor huidkanker. Patiënten moeten zorgvuldig gemonitord worden. Overwegingen en maatregelen staan beschreven in dit materiaal.
- Macula-oedeem met of zonder visuele symptomen is gemeld. Oogheelkundig onderzoek wordt aanbevolen bij risicogroepen en staat beschreven in dit materiaal.
- Verhoging van leverenzymen en klinisch significante leverschade (inclusief acuut leverfalen) zijn gemeld. Aanbevelingen voor de (periodieke) controle van

de leverfunctie wordt in dit materiaal beschreven.

- Gebruik fingolimod niet tijdens de zwangerschap.
- Sluit zwangerschap uit met een negatieve zwangerschapstest voordat de behandeling wordt gestart.
- Vanwege het teratogeen risico van fingolimod is er noodzaak om vrouwen die zwanger kunnen worden, inclusief vrouwelijke adolescenten en hun ouders en/of verzorgers, te adviseren over:
 - het ernstige risico voor de foetus en
 - de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en tot ten minste twee maanden na het stoppen van de behandeling met fingolimod.
 - stop de behandeling met fingolimod ten minste 2 maanden tevoren als een patiënte zwanger wil worden.

Bij de behandeling met fingolimod bij kinderen gelden dezelfde voorzorgen en aanbevelingen als bij volwassenen. In het bijzonder moet bij kinderen ook:

- Het Tanner-stadium bepaald worden, lengte en gewicht gemeten worden en gecontroleerd worden op klachten als depressie en angst.
- Een compleet vaccinatieprogramma overwogen worden alvorens te starten met de behandeling met fingolimod.

Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt en voor vrouwen die zwanger kunnen worden. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal voor aanvang van de behandeling aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

Fingolimod is gecontra-indiceerd bij:

Behandeling met fingolimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Bekend immunodeficiëntiesyndroom.
- Een verhoogd risico op opportunistische infecties, waaronder immunogecompromitteerde patiënten (waaronder degenen die momenteel immunosuppressieve behandeling krijgen of degenen die immunogecompromitteerd zijn door eerdere behandelingen).
- Ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties (hepatitis, tuberculose).
- Bekende actieve maligniteiten.
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C).
- Myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte/voorbijgaande ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (wat ziekenhuisopname vereist), of New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hartfalen in de voorgaande 6 maanden.
- Ernstige hartaritmieën die behandeling vereisen met klasse Ia of klasse III antiaritmica.
- Tweedegraads atrioventriculair (AV-) blok type Mobitz-II, of derdegraads AV-blok, of sick sinus syndroom terwijl ze geen pacemaker dragen.
- Een QTc-interval-uitgangswaarde ≥ 500 msec.
- Zwangere vrouwen.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden (inclusief vrouwelijke adolescenten) en die geen effectieve anticonceptie gebruiken.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Aanbevelingen voorafgaand aan de start van de behandeling met fingolimod:

- Voer een leverfunctietest uit, waaronder transaminase en bilirubine, maximaal 6 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling.
- Voer een compleet bloedbeeld (CBC) uit maximaal 6 maanden voorafgaand aan de start of na het stopzetten van een eerdere behandeling.
- Stel de start van de behandeling met fingolimod uit bij patiënten die lijden aan een ernstige actieve infectie tot deze is genezen.
- Vermijd het gelijktijdig gebruik van antineoplastische, immuunsuppressieve of immuunmodulerende therapieën vanwege het risico van additieve effecten op het immuunsysteem.
- Controleer op aanwezigheid van antilichamen tegen het varicellazostervirus (VZV) bij patiënten die geen waterpokken of geen eerdere VZV-vaccinatie hebben gehad. Overweeg vaccinatie bij een negatief resultaat en stel vervolgens de behandeling met fingolimod met 1 maand uit.
- Controleer op HPV-gerelateerde kanker, inclusief Pap-test en vaccinatie voor HPV-gerelateerde kanker volgens de standaardbehandeling.
- Voer een huidcontrole uit en verwijst de patiënt door naar de dermatoloog als er verdachte laesies worden ontdekt.
- Stel een negatief zwangerschapstestresultaat vast en herhaal dit met passende tussenpozen.
- Informeer vrouwen in de vruchtbare leeftijd aan de hand van de “Fingolimod zwangerschapsbrochure voor patiënten” over de risico's van fingolimod voor de foetus en de noodzaak effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot ten minste 2 maanden na de behandeling met fingolimod.
- Overhandig de “Fingolimod zwangerschapsbrochure voor patiënten” aan iedere vrouw die zwanger kan worden en die fingolimod krijgt voorgeschreven of aan de ouders of verzorgers, indien van toepassing. Neem de brochure samen met hen door om er zeker van te zijn dat zij de informatie met betrekking tot de behandeling met fingolimod begrijpen.
- Laat oogheelkundige beoordeling plaatsvinden bij patiënten met diabetes mellitus of met een voorgeschiedenis van uveïtis.
- Overhandig en bespreek de informatiebrochure(s) voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt en controleer of zij de informatie begrepen hebben.

Bradyaritmie en onregelmatige hartslag

Vóór aanvang van de behandeling

Bij de start van de behandeling kan fingolimod een voorbijgaand asymptomatische verlaging van de hartslag veroorzaken en in verband gebracht worden met atrioventriculaire (AV) geleidingsvertraging.

Behandeling met fingolimod wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig bètablokkers of andere hartslag verlagende geneesmiddelen (bijv. verapamil, diltiazem of ivabradine, digoxine, cholinesteraseremmers of pilocarpine) gebruiken, vanwege het risico op additieve effecten.

De behandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met:

- Sinoatriaal blok.
- QTc-verlenging > 470 msec (volwassen vrouwen), > 460 msec (meisjes) of > 450 msec (volwassen mannen en jongens).
- Voorgeschiedenis van een hartstilstand, symptomatische bradycardie of terugkerende syncope.
- Ongecontroleerde hypertensie.
- Ernstige slaapapneu.

Als behandeling met fingolimod bij deze patiënten wordt overwogen, dienen de te verwachten voordelen op te wegen tegen de mogelijke risico's. Advies van een cardioloog dient te worden gezocht betreffende de omzetting naar geneesmiddelen die de hartslag niet verlagen of, indien niet mogelijk, om geschikte monitoring te bepalen. Verlengde monitoring gedurende ten minste een nacht wordt aanbevolen.

Om het risico op bradyaritmie te beperken dienen alle patiënten gedurende ten minste 6 uur geobserveerd te worden met de volgende aanbevelingen.

Monitoring

Vóór de eerste dosis

- Neem een uitgangswaarde-ECG af.
- Meet de bloeddruk.

Tot 6 uur na de eerste dosis

- Monitor de patiënt gedurende 6 uur nadat de eerste dosis van fingolimod is toegediend op verschijnselen en klachten van bradycardie, inclusief controle van hartslag en bloeddruk om het uur. Continue ECG-monitoring wordt aanbevolen.
- Neem een ECG af aan het eind van de monitoringsperiode van 6 uur.

> 6 tot 8 uur na de eerste dosis

- Indien na 6 uur de hartslag op de laagste waarde na de eerste dosis is, dient de monitoring gedurende ten minste 2 uur te worden verlengd en totdat de hartslag weer toeneemt.

Verlengde monitoring

Verlengde monitoring gedurende ten minste een nacht in een ziekenhuis en tot het verdwijnen van de bevindingen wordt aanbevolen bij patiënten:

- die farmacologische interventie nodig hebben tijdens de monitoring na de start van de behandeling. Bij deze patiënten dient bij de tweede dosis de monitoring zoals bij de eerste dosis herhaald te worden.
- met derdegraads AV-blok op enig moment.
- met op het 6-uurtijdstip:
 - Hartslag < 45 slagen per minuut, < 55 slagen per minuut bij kinderen van 12 jaar en ouder, of < 60 slagen per minuut bij kinderen van 10 tot 12 jaar.
 - Nieuw tweedegraads of hoger AV-blok.
 - QTc-interval $\geq$ 500 msec.

Onderbreking van de behandeling

Indien de therapie onderbroken wordt, kunnen deze eerste-dosiseffecten bij hervatting van de behandeling opnieuw optreden. Daarom dient dezelfde eerste-dosismonitoring als voor het begin van de behandeling te worden herhaald indien de behandeling is onderbroken gedurende:

- ≥ 1 dag in de eerste 2 weken van de behandeling.
- > 7 dagen tijdens week 3 en 4 van de behandeling.
- > 2 weken na ten minste een maand van de behandeling.

Als de onderbreking van de behandeling korter is geweest dan bovenstaand, kan de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis zoals gepland.

Infecties

Fingolimod geeft een reversibele dosis-afhankelijke afname van het aantal perifere bloedlymfocyten tot 20-30% van de uitgangswaarden, wat bijdraagt aan de effectiviteit. De lymfocytenreductie is het gevolg van de selectieve isolatie van de lymfocyten in het lymfeweefsel, en niet een absolute vermindering. De effector geheugen T-cellen, belangrijk voor de immuunbewaking, blijven in de perifere circulatie. Het effect van fingolimod op het immuunsysteem kan het risico op infecties verhogen. Om dit risico te beperken wordt het volgende aanbevolen:

- Periodiek bepalen van de CBC. Een bevestigd absoluut lymfocytenaantal $< 0,2 \times 10^9/l$ moet leiden tot onderbreking van de behandeling totdat herstel is opgetreden. In de klinische studies werd de behandeling bij dezelfde waarde gestaakt en daarom zijn de gevolgen van voortzetting van de behandeling onbekend. Start van behandeling bij patiënten met ernstige actieve infectie dient te worden uitgesteld totdat de infectie is verdwenen.
- Evalueer de patiënt onmiddellijk bij mogelijk ernstige infecties, en overweeg doorverwijzing naar een arts met ervaring in het behandelen van infecties. Overweeg onderbreking van fingolimod en de voordeel-risico van een latere herstart.
- Ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen van encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door herpessimplex- en varicellazostervirussen zijn gemeld tijdens de behandeling met fingolimod. Patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij encefalitis, meningitis

of meningo-encefalitis (bijv. hoofdpijn vergezeld van mentale veranderingen zoals verwarring, hallucinaties en/of persoonlijkheidsveranderingen) moeten daarom onmiddellijk diagnostisch worden onderzocht. Als herpes encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis wordt vastgesteld, moet fingolimod worden stopgezet en moet een geschikte behandeling worden opgestart.

Fingolimod moet bij patiënten met cryptokokkenmeningitis worden opgeschort met een zorgvuldige afweging met een specialist voordat het opnieuw wordt gestart. Meldingen van cryptokokkenmeningitis (soms fataal) werden ontvangen na ongeveer 2 - 3 jaar behandeling, alhoewel een exact verband met de duur van de behandeling onbekend is.

- Bepaal de immuniteit tegen het varicellazostervirus (VZV) voorafgaand aan de behandeling bij patiënten zonder een door een gezondheidszorgbeoefenaar vastgestelde voorgeschiedenis van waterpokken of documentatie van een volledige kuur van varicella vaccinatie. Bij negatieve uitslag 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 te laten optreden.
- Informeer patiënten dat tijdens en tot 2 maanden na de behandeling met fingolimod vaccinatie minder effectief kan zijn. Het gebruik van levende verzwakte vaccins kan een infectierisico met zich meebrengen en moet daarom worden vermeden.
- Humaanpapillomavirus- (HPV-) infectie, waaronder papilloma, dysplasie, wratten en HPV-gerelateerde kanker is gemeld. Kankerscreening wordt aanbevolen, inclusief Pap-test en vaccinatie voor HPV-gerelateerde kanker volgens de standaardbehandeling.
- Patiënten instrueren om onmiddellijk verschijnselen en klachten van infecties te melden tijdens en tot 2 maanden na de behandeling met fingolimod. Onderbreking van de behandeling met fingolimod tijdens ernstige infecties moet worden overwogen.
- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressieve, antineoplastische of immuunmodulerende geneesmiddelen moet worden vermeden vanwege het risico van additieve effecten op het immuunsysteem. Om dezelfde reden moet een besluit tot langdurige, gelijktijdige behandeling met corticosteroïden na zorgvuldige overweging worden genomen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

- Behandel niet met fingolimod bij patiënten met vermoedelijke of bevestigde PML.
- Houd er rekening mee dat PML voornamelijk is waargenomen na 2 of meer jaar behandeling met fingolimod.
- Zorg ervoor dat een MRI van de uitgangssituatie beschikbaar is van de patiënt, meestal binnen 3 maanden, voordat met fingolimod wordt gestart. Jaarlijkse MRI's kunnen worden overwogen, vooral bij patiënten met meerdere risicofactoren die over het algemeen geassocieerd zijn met PML.
- Als er een vermoeden van PML bestaat, voer dan onmiddellijk een diagnostische MRI uit en stop met fingolimod totdat PML is uitgesloten. Als PML wordt bevestigd, moet de behandeling met fingolimod permanent worden gestaakt.
- Immunreconstitutie-ontstekingssyndroom (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) is gemeld bij patiënten die werden behandeld met S1P-receptormodulatoren, waaronder fingolimod, die PML ontwikkelden en vervolgens de behandeling staakten. De tijd tot aanvang van IRIS bij patiënten met PML was meestal weken tot maanden na stopzetting van de S1P-receptormodulator. Er dient te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van IRIS en de bijbehorende ontsteking dient op passende wijze te worden behandeld.

Huidkanker

Het immunosuppressieve effect van fingolimod verhoogt het risico op het ontwikkelen van huidkanker. Het wordt aanbevolen om waakzaam te zijn voor basaalcelcarcinoom en andere huidneoplasmata waaronder kwaadaardig melanoom, plaveiselcelcarcinoom, Kaposi-sarcoom en Merkelcel-carcinoom, met een huidonderzoek voor de start van de behandeling en daarna elke 6 tot 12 maanden. Patiënten dienen te worden doorverwezen naar een dermatoloog als er verdachte laesies worden ontdekt. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden om zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten mogen geen gelijktijdige fototherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

Macula-oedeem

Macula-oedeem kwam voor bij 0,5% van de patiënten die 0,5 mg fingolimod gebruikten in klinische onderzoeken, overwegend in de eerste 3 tot 4 maanden van de therapie. Macula-oedeem verdween in de regel geheel of gedeeltelijk spontaan na het staken van de therapie. Patiënten met een

voorgeschiedenis van uveïtis of diabetes mellitus lopen een verhoogd risico. Om het risico op geneesmiddel-geïnduceerd macula-oedeem te beperken, wordt het volgende aanbevolen:

- Voer vóór en tijdens de behandeling oogheelkundig onderzoek uit bij patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of diabetes mellitus.
- Voer 3 tot 4 maanden na aanvang van de behandeling een oogheelkundig onderzoek uit bij alle patiënten voor een vroegtijdige detectie van visuele stoornissen ten gevolge van geneesmiddel-geïnduceerd macula-oedeem.
- Informeer de patiënt dat visuele stoornissen gemeld moeten worden. Onderzoek bij klachten de fundus, inclusief de macula, en stop de behandeling als macula-oedeem wordt vastgesteld. Start fingolimod alleen opnieuw na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's.

Verhoging levertransaminases

Er zijn enkele gevallen gemeld van acuut leverfalen waarbij levertransplantatie nodig was en gevallen van klinisch significante leverschade. Daarom moet de leverfunctie nauwlettend gecontroleerd worden:

- Voer leverfunctietesten, waaronder serumbilirubine en levertransaminasen, uit vóór aanvang van de behandeling, op maand 1, 3, 6, 9 en 12 van de behandeling en daarna periodiek, tot 2 maanden na stopzetting van fingolimod.
- Zijn er geen klinische symptomen van een leverfunctiestoornis, maar liggen de levertransaminases
 - tussen de 3 en 5 keer de ULN ('upper limit of normal'), zonder verhoging van serumbilirubine? Controleer dan vaker de leverenzymen, inclusief serumbilirubine en alkalische fosfatase (AF) om te bepalen of verdere verhogingen optreden en om te achterhalen of er een alternatieve oorzaak van de leverfunctiestoornis aanwezig is.
 - boven de 3 keer de ULN, met tegelijkertijd een verhoging van serumbilirubine, of boven de 5 keer de ULN? Stop dan met fingolimod. Zet de levercontrole voort. Als de serumwaarden weer zijn genormaliseerd (ook als een alternatieve oorzaak van de leverfunctiestoornis wordt ontdekt), kan de behandeling met fingolimod worden hervat op basis van een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's voor de patiënt.
- Zijn er klinische symptomen die wijzen op een leverfunctiestoornis? Controleer dan onmiddellijk de leverenzymen en bilirubine en stop met fingolimod als significante leverschade wordt bevestigd.

Reproductietoxiciteit

Fingolimod is teratogeen. Het gebruik van fingolimod is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en bij vrouwen die zwanger kunnen worden maar geen effectieve anticonceptie gebruiken. Het volgende wordt aanbevolen:

- Stel een negatief zwangerschapstestresultaat vast voorafgaand aan de start van de behandeling. Herhaal de test met passende tussenpozen.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken wanneer zij behandeld worden met fingolimod en gedurende twee maanden na stopzetting van de behandeling.
- Informeer vrouwen die zwanger kunnen worden, inclusief vrouwelijke adolescenten, hun ouders (of wettelijke vertegenwoordigers) en verzorgers over het ernstige risico van fingolimod voor de foetus via de “Fingolimod zwangerschapsbrochure voor patiënten”.
- Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens het gebruik van fingolimod en gedurende twee maanden na stopzetting van de behandeling.
- Stop met fingolimod indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling.
- Wanneer de fingolimod-behandeling wordt gestopt vanwege een zwangerschap of voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit. Geef medisch advies met betrekking tot het risico van schadelijke effecten voor de foetus geassocieerd met de behandeling met fingolimod en voer echografieën uit.
- Instrueer de patiënte om de behandeling met fingolimod ten minste 2 maanden tevoren te stoppen als ze zwanger wil worden.

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met de Teratologie Informatie Service (TIS), een onderdeel van Lareb.

Gebruik bij kinderen

Het veiligheidsprofiel van kinderen is vergelijkbaar met dat bij volwassenen en daarom gelden alle waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen en monitoring voor volwassenen ook voor kinderen.

Bij de behandeling bij kinderen moeten daarnaast onderstaande voorzorgsmaatregelen worden uitgevoerd:

- Bepaal het Tanner-stadium en meet lengte en gewicht volgens de zorgstandaard.
- Zorg ervoor dat de vaccinatiestatus up-to-date is voordat met fingolimod wordt gestart.
- Controleer op verschijnselen en klachten van depressie en angst.

Informatie voor patiënten, ouders en/of verzorgers

Overhandig de folder voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers aan iedere patiënt die fingolimod krijgt voorgeschreven of aan de ouders of verzorgers. Indien van toepassing, overhandig de “Fingolimod zwangerschapsbrochure” aan de patiënt, de ouders en/of verzorgers van patiënten die zwanger kunnen worden. Neem de folder(s) samen met hen door om er zeker van te zijn dat zij de informatie met betrekking tot de behandeling met fingolimod begrijpen.

U kunt extra materiaal opvragen bij het secretariaat van Novartis Pharma B.V. via telefoonnummer 088-04 52 100 of via info.nederland@novartis.com. Aanvullende informatie betreffende fingolimod is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en de bijsluiter op

www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op www.novartis.nl/medicijnen/rmm/gilenya of via het scannen van deze QR code:



Heeft u nog medisch inhoudelijke vragen?

Neem dan contact op met de afdeling Medische Informatie van Novartis via telefoonnummer 088-04 52 111 of via email info.farma@novartis.com.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

