

Dieses Schulungsmaterial wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Es soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von Fingolimod kennen und berücksichtigen.



Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen und Ärzte



Fingolimod

Bitte beachten Sie zusätzlich auch die Fachinformation zu Fingolimod.

Diese Checkliste soll dazu beitragen, die folgenden Risiken zu minimieren:

- Bradyarrhythmien zu Beginn der Behandlung
- Opportunistische Infektionen
- Reproduktionstoxizität und Verhinderung einer Schwangerschaft
- Makulaödem
- Erhöhte Lebertransaminasen
- Hautkrebs
- Langfristige Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Sie dient als Hilfestellung im Rahmen des Therapiemanagements sowie zur Aufklärung von Patienten über die Risiken einer Behandlung mit Fingolimod.

Das Sicherheitsprofil von Fingolimod bei Kindern und Jugendlichen ist vergleichbar mit dem erwachsener Patienten, daher gelten die in dieser Checkliste aufgeführten Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen ebenfalls für Kinder und Jugendliche.

Inhalt

Angaben zum Patienten	2
Vor Therapiebeginn	3
Checkliste vor Therapiebeginn	4
Für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter	7
Therapiebeginn	8
Überwachung für 6 Stunden nach Erstgabe	8
Während der Therapie	10
Nach Behandlungsende bzw. bei Unterbrechung der Behandlung	14
Notizen	15
Meldung von Nebenwirkungen	16

Angaben zum Patienten

Vorname:				Nachname:	
männlich	☐	weiblich	☐	Geburtsdatum:	
Datum der Aufklärung:					
Datum des Therapiebeginns:					
Name des aufklärenden Arztes:					

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird hier ausschließlich die männliche Form verwendet, entsprechende Begriffe beziehen sich aber auf Personen jeden Geschlechts.

Vor Therapiebeginn

Fingolimod ist **kontraindiziert** bei:

- Patienten mit den folgenden Erkrankungen
 - Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, Schlaganfall/transitorisch ischämische Attacke (TIA), dekompensierte Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV Herzinsuffizienz in den vorangegangenen 6 Monaten
 - Schwere Herzrhythmusstörungen, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern
 - AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen
 - Bestehendes QTc-Intervall ≥ 500 ms
 - Immundefizienzsyndrom
 - Erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen einschließlich immungeschwächter Patienten (betrifft auch Patienten, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorangegangene Therapie immungeschwächt sind)
 - Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose)
 - Vermutete oder bestätigte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)
 - Aktive maligne Erkrankungen
 - Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C)
- Schwangeren Frauen
- Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden
- Patienten, die Arzneimittel mit einer Kontraindikation für Fingolimod einnehmen
- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels

Checkliste vor Therapiebeginn

Datum:		Bitte ankreuzen	
		ja	nein
Kardiovaskuläre Anamnese:			
Die Therapie mit Fingolimod sollte bei den folgenden Patienten nur begonnen werden, wenn ein Kardiologe konsultiert wurde und der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt: • Patienten mit folgenden kardiovaskulären Erkrankungen: – Sinusatriale Blockierungen – Signifikante QT-Verlängerungen (QTc > 470 ms (erwachsene Frauen), > 460 ms (Mädchen) oder > 450 ms (Männer und Jungen)). (QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit) – Anamnestisch bekannte/r symptomatische Bradykardie, rezidivierende Synkopen oder Herzstillstand – Unkontrollierte Hypertonie – Schwere Schlafapnoe • Patienten, welche folgende anti-arrhythmische Arzneimittel erhalten, die die Herzfrequenz verlangsamen: – Beta-Blocker – Kalziumkanal-Blocker (z. B. Verapamil oder Diltiazem) – Andere Wirkstoffe, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Digoxin, Cholinesterasehemmer, Pilocarpin oder Ivabradin)			
Liegt bei dem Patienten eine der zuvor genannten kardiovaskulären Erkrankungen vor?	☐	☐	
• Überwiegt der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken?	☐	☐	
• Ist die Konsultation eines Kardiologen hinsichtlich des notwendigen Monitorings bei Erstgabe erfolgt?	☐	☐	
→ Wird die Behandlung mit Fingolimod in Betracht gezogen, ist eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen.			
Nimmt der Patient eines der genannten anti-arrhythmischen Arzneimittel ein?	☐	☐	
• Überwiegt der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken?	☐	☐	
• Ist die Konsultation eines Kardiologen erfolgt, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt?	☐	☐	
→ Wenn ein Therapiewechsel nicht möglich ist, wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen. Hierzu sollte ein Kardiologe konsultiert werden, um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten.			

Wurde vor Behandlungsbeginn die gleichzeitige Einnahme von Fingolimod mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) ausgeschlossen?	☐	☐
Blutwerte / Blutbild:		
Wurden die Transaminase-Werte (Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST)) und das Bilirubin bestimmt (nicht älter als 6 Monate)?	☐	☐
Liegt ein aktuelles großes Blutbild vor (d. h. nicht älter als 6 Monate oder nach Absetzen der vorangegangenen Therapie erstellt)?	☐	☐
Infektionsanamnese und Impfungen:		
Liegt bei dem Patienten eine schwere aktive Infektion vor? → Die Behandlung sollte erst begonnen werden, wenn die Infektion abgeklungen ist.	☐	☐
Bei Patienten mit negativer Windpockenanamnese oder negativer VZV-Impfanamnese : • Ist eine Bestimmung des VZV-Antikörper-Titers erfolgt? → Bei negativem Antikörpertest ist eine VZV-Impfung durchzuführen und der Behandlungsbeginn um einen Monat aufzuschieben, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.	☐	☐
Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV) , einschließlich Papillome, Dysplasien, Warzen und HPV-bedingte Krebserkrankungen, wurden unter der Behandlung mit Fingolimod berichtet. Daher werden ein Krebscreening, einschließlich Pap-Test, und eine Impfung gegen HPV gemäß den Versorgungsstandards empfohlen. • Wurden ein Krebscreening, einschließlich Pap-Test, und eine Impfung gegen HPV durchgeführt?	☐	☐
Wurde vor Behandlungsbeginn die gleichzeitige Einnahme von Fingolimod mit antineoplastischen, immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien ausgeschlossen? → Bei gleichzeitiger Anwendung besteht das Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem. Wird bei Patienten eine Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden über einen längeren Zeitraum in Betracht gezogen, ist zu prüfen, ob der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.	☐	☐
In den drei Monaten vor Beginn einer Fingolimod-Behandlung sollte eine MRT-Aufnahme als Referenz für spätere Untersuchungen in Zusammenhang mit dem Risiko einer Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) durchgeführt werden. Liegt eine entsprechende Aufnahme vor?	☐	☐

Ophthalmologische Anamnese:

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus : Hat vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung stattgefunden?	☐	☐
--	--------------------------	--------------------------

Dermatologische Anamnese:

Wurde eine dermatologische Untersuchung durchgeführt?	☐	☐
--	--------------------------	--------------------------

→ Falls verdächtige Läsionen entdeckt werden, die möglicherweise auf ein Basalzellkarzinom oder andere kutane Neoplasien (einschließlich malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom, Kaposi-Sarkom und Merkelzellkarzinom) hindeuten, sollte ein Dermatologe konsultiert werden.

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen:

Wurde der Patient gewogen und die Körpergröße gemessen sowie das Tanner-Stadium bestimmt?	☐	☐
---	--------------------------	--------------------------

Es wird empfohlen, dass Kinder und Jugendliche vor Therapiebeginn mit Fingolimod alle Impfungen gemäß den geltenden Impfeempfehlungen erhalten sollten.		
--	--	--

Wurden vor Therapiebeginn alle Impfungen gemäß den geltenden Impfempfehlungen durchgeführt?	☐	☐
---	--------------------------	--------------------------

Patienteninformation:

Wurde dem Patienten der Leitfaden für Patienten ausgehändigt?	☐	☐
--	--------------------------	--------------------------

Für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter:
Aufklärung über potenzielle Risiken für das ungeborene
Kind und Maßnahmen zur Empfängnisverhütung

Datum:		Aufklärung erfolgt
---------------	--	---------------------------

Datum:		Aufklärung erfolgt
---------------	--	---------------------------

Bitte klären Sie die Patientin und bei Minderjährigen auch die Betreuungspersonen vor Therapiebeginn über die folgenden Punkte auf und händigen Sie der Patientin sowie ggf. den Betreuungspersonen die **Patientenkarte zur Schwangerschaft** aus.

- Fingolimod ist **teratogen** und birgt bei Anwendung während der Schwangerschaft ein **Risiko von schädlichen Auswirkungen** auf den Fötus. Es kann zu **Fehlbildungen** beim ungeborenen Kind kommen. ☐
- Fingolimod ist daher **kontraindiziert** bei schwangeren Frauen sowie Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. ☐
- Vor Therapiebeginn muss ein **negativer Schwangerschaftstest** vorliegen. ☐
- Auf eine **zuverlässige Empfängnisverhütung** ist unbedingt zu achten:
 - für die gesamte Dauer der Behandlung, auch während einer Therapiepause.
 - bis 2 Monate nach Absetzen der Behandlung.
- Eine Schwangerschaft während der Behandlung ist zu **vermeiden**. ☐
- Fingolimod muss mindestens **2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt** werden. In diesem Fall sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität bedacht werden. ☐
- Falls die Möglichkeit einer Schwangerschaft unter Fingolimod besteht, ist die **Behandlung unverzüglich abzubrechen** und sofort ärztlicher Rat zu suchen. ☐

- Fingolimod ist **teratogen** und birgt bei Anwendung während der Schwangerschaft **ein hohes Risiko** für Fetus und Neugeborene. ☐

- Fingolimod ist daher **kontraindiziert** bei schwangeren Frauen sowie Mädchen ☐

- Vor Therapiebeginn muss ein **negativer Schwangerschaftstest** vorliegen

- Auf eine **zuverlässige Empfängnisverhütung** ist unbedingt zu achten:
 - für die gesamte Dauer der Behandlung, auch während einer Therapiepause.

- bis 2 Monate nach Absetzen der Behandlung.
- Eine Schwangerschaft während der Behandlung ist zu **vermeiden**. ☐

- Fingolimod muss mindestens **2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt** werden. In diesem Fall sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität bedacht werden. ☐

- Falls die Möglichkeit einer Schwangerschaft unter Fingolimod besteht, ist die **Behandlung unverzüglich abzubrechen** und sofort ärztlicher Rat zu suchen. ☐

[illegible]

	ja	nein
--	----	------

Die Patientenkarte zur Schwangerschaft wurde ausgehändigt	☐	☐
---	--------------------------	--------------------------

Die Patientenkarte zur Schwangerschaft wurde ausgetauscht.	☐	☐

Liegt ein negativer Schwangerschaftstest vor?	☐	☐
--	--------------------------	--------------------------

An welchem Datum wurde der Test durchgeführt:

Ein Schwangerschaftstest sollte in regelmäßigen Abständen **wiederholt** werden.

Erfolgt eine aktive Empfängnisverhütung?	☐	☐
--	--------------------------	--------------------------

Ist eine Überweisung an den behandelnden Gynäkologen zur Abklärung und Einleitung einer Empfängnisverhütung erforderlich?	☐	☐
--	--------------------------	--------------------------

Fingolimod sollte nicht verabreicht werden bei Patientinnen, die stillen.

Therapiebeginn

Überwachung für 6 Stunden nach Erstgabe

Alle Patienten, einschließlich Kinder und Jugendliche, müssen für 6 Stunden nach der Erstgabe von Fingolimod nach den folgenden Bedingungen überwacht werden:



- ☐ Führen Sie vor der Erstgabe ein EKG durch und messen Sie den Blutdruck.

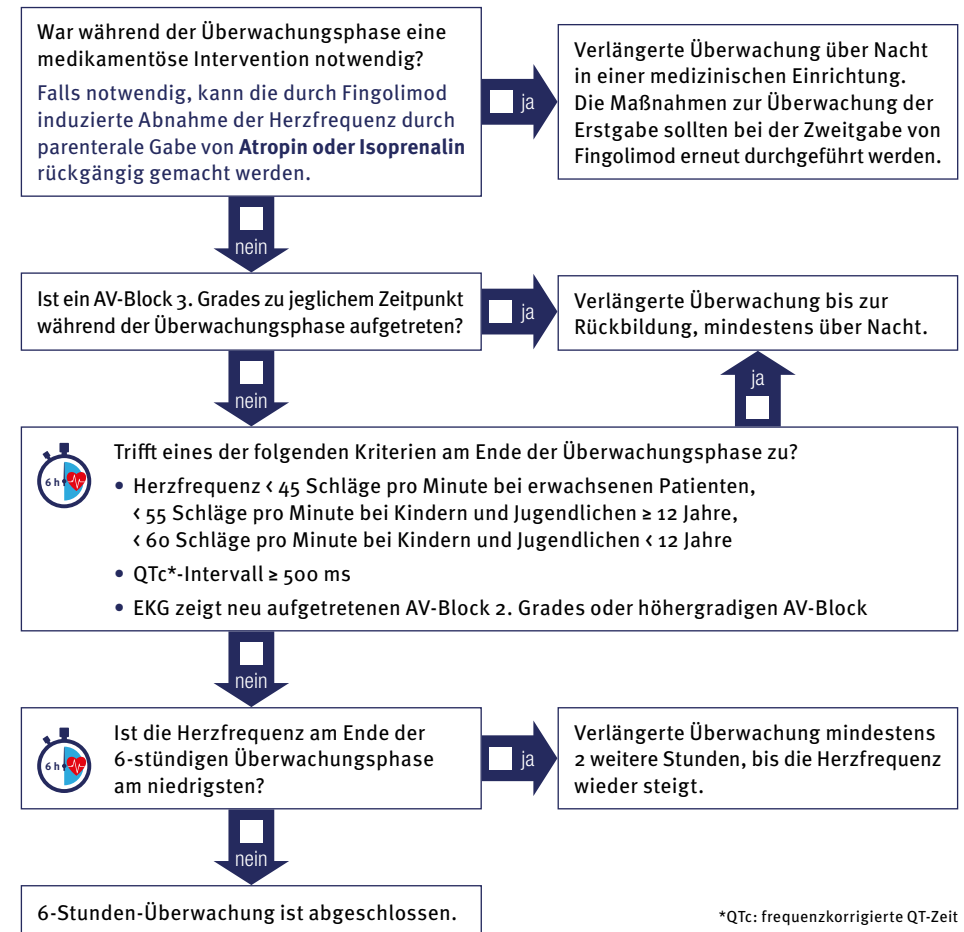
Blutdruck vor Erstgabe: _____

- ☐ Messen Sie während der ersten 6 Stunden nach Verabreichung der ersten Fingolimod-Dosis stündlich Puls und Blutdruck zur Überwachung auf Anzeichen einer Bradykardie.

	Puls	Blutdruck
Nach Stunde 1		
Nach Stunde 2		
Nach Stunde 3		
Nach Stunde 4		
Nach Stunde 5		
Nach Stunde 6		

Falls der Patient Anzeichen und Symptome einer Bradykardie zeigt, sollte die Überwachung bis zur Rückbildung verlängert werden.

- ☐ Eine kontinuierliche (Echtzeit-)EKG-Überwachung wird während der ersten 6 Stunden empfohlen.
- ☐ Führen Sie nach 6 Stunden ein EKG durch.



*QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit

Während der Therapie

Evaluieren Sie jährlich für jeden Patienten, insbesondere Kinder und Jugendliche, ob der Nutzen der Behandlung mit Fingolimod die Risiken überwiegt.

Beraten Sie die Patienten sowie Betreuungspersonen hinsichtlich der **Bedeutung der Therapietreue**, insbesondere im Hinblick auf die Unterbrechung der Behandlung und die Notwendigkeit einer erneuten Überwachung der ersten Dosis.

Bei der **Umstellung von der 0,25 mg Tagesdosis auf eine 0,5 mg Tagesdosis** wird bei Gabe der ersten Dosis dieselbe **Überwachung wie bei Therapiebeginn** empfohlen.

	Bitte ankreuzen	
	ja	nein
Risiko Leberschäden:		
Es wurden einige Fälle von akutem Leberversagen , die eine Lebertransplantation erforderten, sowie von klinisch relevanten Leberschäden berichtet. Daher sollte die Leberfunktion während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.		
Bestimmen Sie <u>in Abwesenheit klinischer Symptome</u> die Lebertransaminasen (ALT, AST) sowie das Serumbilirubin zu folgenden Zeitpunkten während der Behandlung bzw. nach der Behandlung:		
• in Monat 1 nach Behandlungsbeginn	☐	☐
• in Monat 3 nach Behandlungsbeginn	☐	☐
• in Monat 6 nach Behandlungsbeginn	☐	☐
• in Monat 9 nach Behandlungsbeginn	☐	☐
• in Monat 12 nach Behandlungsbeginn	☐	☐
• regelmäßig danach, bis 2 Monate nach Absetzen der Behandlung	☐	☐
→ Wenn die Werte der Lebertransaminasen zwischen dem 3-fachen und 5-fachen Wert der Obergrenze des Normalwerts (ULN) liegen <u>ohne</u> gleichzeitige Erhöhung des Serumbilirubins, sollte eine häufigere Überwachung von ALT und AST einschließlich Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (ALP) eingeleitet werden, um festzustellen, ob weitere Erhöhungen auftreten, und um abzuklären, ob eine alternative Ätiologie der Leberfunktionsstörung vorliegt.		
→ Falls die Werte der Lebertransaminasen das 5-Fache des ULN <u>oder</u> bei gleichzeitiger Erhöhung des Serumbilirubins das 3-Fache des ULN übersteigen, sollte die Behandlung mit Fingolimod unterbrochen werden. Setzen Sie die Überwachung der Leberfunktion fort. Wenn sich die Serumspiegel wieder normalisieren (einschließlich Feststellung einer alternativen Ursache für die Leberfunktionsstörung), kann die Behandlung mit Fingolimod auf der Grundlage einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten wieder gestartet werden.		

Hat der Patient klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung? → Führen Sie unverzüglich weitere Untersuchungen durch. Die Behandlung mit Fingolimod sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt. Wenn sich die Serumspiegel wieder normalisieren (einschließlich Feststellung einer alternativen Ursache für die Leberfunktionsstörung), kann die Behandlung mit Fingolimod auf der Grundlage einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten wieder aufgenommen werden.	☐	☐
Überwachung Sehfähigkeit / Makulaödem:		
Wurde 3–4 Monate nach Behandlungsbeginn bzw. bei Patienten mit bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus regelmäßig während der Behandlung eine umfassende ophthalmologische Untersuchung zur Früherkennung eines Makulaödems und Beeinträchtigung des Sehvermögens durchgeführt?	☐	☐
Wurde der Patient darauf hingewiesen, jegliche Verschlechterung der Sehfähigkeit unverzüglich zu berichten?	☐	☐
Wurde ein Makulaödem festgestellt? → Es wird empfohlen, dass Fingolimod nach dem Auftreten eines Makulaödems abgesetzt wird. Eine Wiederaufnahme der Behandlung sollte nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.	☐	☐
Risiko Infektionen:		
Wurde der Patient darauf hingewiesen, jegliche Anzeichen und Symptome einer Infektion während der Behandlung sowie bis zu 2 Monate danach unverzüglich zu berichten?	☐	☐
Regelmäßige Bestimmung des großen Blutbildes während der Behandlung: • in Monat 3 nach Behandlungsbeginn, • danach mindestens jährlich sowie • bei Anzeichen von Infektionen. → Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9/l$ soll die Behandlung bis zur Besserung unterbrochen werden!	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Falls bei einem Patienten eine potenziell schwerwiegende Infektion auftritt, muss der Patient umgehend untersucht und gegebenenfalls an einen Spezialisten überwiesen werden. Ein Absetzen von Fingolimod sollte in Betracht gezogen und vor Wiederaufnahme der Behandlung eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.		

Nach Behandlungsende bzw. bei Unterbrechung der Behandlung

	Bitte ankreuzen	
	ja	nein
Ist die Patientin im gebärfähigen Alter auf die notwendige Kontrazeption bis zu 2 Monate nach Beendigung der Therapie mit Fingolimod hingewiesen worden?	☐	☐
Hat eine Aufklärung des Patienten stattgefunden, dass jegliche Anzeichen oder Symptome einer Infektion, einschließlich Enzephalitis, Meningitis, Meningoenzephalitis und PML , bis zu 2 Monate nach Beendigung der Therapie mit Fingolimod unverzüglich dem behandelnden Arzt zu berichten sind?	☐	☐
Wenn die Behandlung wie folgt unterbrochen wurde: • innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen einen oder mehr als einen Tag • während der 3. und 4. Woche mehr als 7 Tage oder • nach dem ersten Behandlungsmonat mehr als 2 Wochen sind bei Wiederaufnahme der Therapie, für den Zeitraum von mindestens 6 Stunden, die gleichen kardiovaskulären Maßnahmen (inkl. EKG, Puls- und Blutdruckkontrolle) wie bei der erstmaligen Gabe durchzuführen. Bei Wiederaufnahme der Therapie bitte die zugelassene Dosis (0,5 mg einmal täglich bzw. bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg 0,25 mg einmal täglich) beachten, da andere Dosierungsschemata nicht zugelassen sind.		
Wurde dem Patienten die Wichtigkeit erläutert, Fingolimod richtig und dauerhaft einzunehmen?	☐	☐
Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Absetzen von Fingolimod:		
Wurde nach Beendigung von Fingolimod bei dem Patienten eine schwerwiegende Krankheitsverschlimmerung beobachtet?	☐	☐
→ Die Möglichkeit eines erneuten Auftretens einer außergewöhnlich hohen Krankheitsaktivität sollte berücksichtigt werden, dies gilt auch bei Frauen, die Fingolimod absetzen, um schwanger zu werden.		

Notizen

[illegible]

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit für eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln. Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Webseite: www.bfarm.de

oder

Holsten Pharma GmbH

Hahnstr. 31-35, 60528 Frankfurt a.M.
E-Mail: info@holstenpharma.de
Tel.: +49 69 962339000
Fax: +49 69 962339022

Alle Schulungsmaterialien zu Fingolimod (Checkliste für Ärzte, Leitfaden für Patienten, Patientenkarte) sowie die Fachinformation sind auch online durch Scannen des QR-Codes oder über <https://www.holstenpharma.de/service/schulungsmaterial/fingolimod/> verfügbar.



Gedruckte Exemplare können Sie über Holsten Pharma GmbH bestellen (Kontakt Daten siehe unten).

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte ebenfalls an.

Holsten Pharma GmbH
Hahnstr. 31-35
60528 Frankfurt am Main

Fax: +49 69 96 2339022

E-Mail: info@holstenpharma.de

Telefon: +49 69 96 2339000

Webseite:

<https://www.holstenpharma.de/>