D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Fingolimod Mylan i hvert enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet med den nationale kompetente myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Fingolimod Mylan markedsføres, sikre, at alle læger, som har til hensigt at ordinere Fingolimod Mylan, får udleveret følgende uddannelsesmaterialer:

1. Produktresumé.
2. Lægens tjekliste til voksne og pædiatriske patienter, som skal læses, inden Fingolimod Mylan ordineres.
3. Vejledning til patienten/forældre/omsorgspersoner, til udlevering til alle patienter, deres forældre (eller værge) og omsorgspersoner.
4. Patientkort rettet specifikt mod graviditet til udlevering til alle patienter, deres forældre (eller værge) og omsorgspersoner, hvis relevant.

Lægens tjekliste

Lægens tjekliste skal indeholde følgende vigtige oplysninger:

- Påkrævet monitorering ved behandlingsstart:

  <u>Inden første dosis</u>
  - Optag *baseline*-ekg før den første dosis af Fingolimod Mylan.
  - Foretag blodtryksmåling før den første dosis af Fingolimod Mylan.
  - Foretag leverfunktionstest, inklusive aminotransferaser og bilirubin, inden (inden for 6 måneder før) behandlingsstart.
  - Planlæg en oftalmologisk undersøgelse hos patienter med diabetes mellitus eller med uveitis i anamnesen inden behandlingsstart med Fingolimod Mylan.
  - Der skal foreligge en negativ graviditetstest, inden behandlingen påbegyndes.

  <u>Indtil 6 timer efter første dosis</u>
  - Monitorer patienten i 6 timer, efter den første dosis af Fingolimod Mylan er blevet administreret, for tegn og symptomer på bradykardi, inklusive måling af puls og blodtryk hver time. Kontinuerlig (real time) ekg-monitorering anbefales.
  - Optag et ekg ved afslutningen af 6-timers-monitoreringsperioden.

<u>> 6 til 8 timer efter den første dosis</u>

- Hvis hjertefrekvensen ved 6-timers-målingen er den laveste værdi efter den første dosering, skal monitorering af hjertefrekvensen forlænges med mindst 2 timer, og indtil hjertefrekvensen igen stiger.

- Anbefaling vedrørende genoptagelse af behandling med Fingolimod Mylan efter afbrydelse: Det anbefales at udføre samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart, når behandling har været afbrudt i:
  - Én 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 mindst én måneds behandling.

- Anbefaling for monitorering natten over efter første dosis (eller når første-dosis-monitorering udføres ved genoptagelse af behandling):
  - Forlæng monitorering af hjertefrekvens mindst natten over på sygehus, og indtil tilstanden er ophørt, hos patienter, som har krævet farmakologisk intervention under monitoreringen ved behandlingsstart/genoptagelse. Gentag første-dosis-monitorering efter den anden Fingolimod Mylan-dosis.
  - Forlæng hjertefrekvens-monitorering på sygehus mindst natten over, og indtil tilstanden er ophørt, hos patienter:
    - med 3. grads AV-blok opstået på et hvilket som helst tidspunkt.
    - hvor der ved 6-timers-målingen ses:
      a. hjertefrekvens < 45 slag pr. minut, < 55 slag pr. minut hos pædiatriske patienter på 12 år eller ældre, eller < 60 slag pr. minut hos pædiatriske patienter mellem 10 og 12 år.
      b. nyopstået AV-blok af 2. grad eller derover.
      c. QTc-interval ≥ 500 ms.

- Fingolimod Mylan er kontraindiceret hos patienter:
  - med kendt immundefektsyndrom.
  - med øget risiko for opportunistiske infektioner, inklusive immunkompromitterede patienter (inklusive dem som er i immunsuppressiv behandling, eller dem som er immunkompromitterede af tidligere behandlinger).
  - med alvorlige, aktive infektioner eller aktive kroniske infektioner (hepatitis, tuberkulose).
  - med kendte, aktive maligniteter.
  - med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).
  - med myokardieinfarkt (MI), ustabil angina pectoris, apopleksi/transitorisk iskæmisk anfald (TIA), dekompenseret hjertesvigt (der kræver indlæggelse) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV-hjertesvigt i de foregående 6 måneder.
  - med alvorlig hjertearytmi, der kræver anti-arytmisk behandling med klasse Ia- eller klasse III-antiarytmika.
  - med 2. grads Mobitz type II-atrioventrikulært (AV) blok, 3. grads AV-blok eller syg sinussyndrom, hvis de ikke har en pacemaker.
  - med *baseline* QTc-interval på ≥ 500 ms.
  - som er gravide kvinder eller fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception.
  - med overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.

- Fingolimod Mylan frarådes til patienter med:
  - sinoatrialt blok.
  - QTc-forlængelse > 470 ms (voksne kvinder), QTc > 460 ms (piger) eller > 450 ms (voksne mænd og drenge).
  - hjertestop i anamnesen.
  - svær søvnapnø.
  - symptomatisk bradykardi i anamnesen.

- tilbagevendende synkope i anamnesen.
- ukontrolleret hypertension.

Hvis behandling med Fingolimod Mylan overvejes til disse patienter, skal de forventede fordele opveje de mulige risici, og der skal søges rådgivning hos en kardiolog for at fastlægge den mest hensigtsmæssige monitorering. Forlænget monitorering mindst natten over anbefales.

- Fingolimod Mylan frarådes til patienter, som samtidig tager lægemidler, der vides at sænke hjertefrekvensen. Hvis behandling med fingolimod overvejes til disse patienter, skal de forventede fordele opveje de mulige risici, og der skal søges rådgivning hos en kardiolog om skift til en behandling, som ikke sænker hjertefrekvensen, eller hvis dette ikke er muligt for at fastlægge passende monitorering. Det anbefales at forlænge monitoreringen mindst natten over.

- Fingolimod Mylan reducerer lymfocyttallet i det perifere blod. Perifert lymfocyttal (komplet blodtælling, CBC) skal undersøges hos alle patienter inden behandlingsstart (inden for 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling) og monitoreres under fingolimod-behandlingen. Behandlingen skal afbrydes, hvis lymfocyttallet måles til at være < 0,2 x 10^9/l. Brug den godkendte dosis på 0,5 mg én gang om dagen (eller 0,25 mg en gang dagligt hos pædiatriske patienter på 10 år eller derover og med en kropsvægt på ≤ 40 kg), når Fingolimod Mylan startes op igen. Andre dosisregimer er ikke blevet godkendt.
- Fingolimod Mylan har en immunsuppressiv effekt, der prædisponerer patienter for en infektionsrisiko, herunder opportunistiske infektioner, der kan have dødelig udgang, og øger risikoen for udvikling af lymfomer (inklusive mycosis fungoides) og andre maligniteter, især relateret til huden. Overvågningen skal omfatte årvågenhed for både hudmaligniteter og mycosis fungoides. Læger skal omhyggeligt overvåge patienter, især dem med samtidige tilstande eller kendte faktorer, såsom tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis der er formodning om, at denne risiko foreligger, skal seponering af behandlingen overvejes af lægen i hvert enkelt tilfælde.

    - Behandlingsstart hos patienter med svær aktiv infektion skal udsættes, indtil infektionen er ophørt. Under alvorlige infektioner skal seponering af behandlingen overvejes. Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger bør ikke gives samtidig på grund af risiko for additive påvirkninger af immunsystemet. Af samme grund skal en beslutning om at anvende længerevarende samtidig behandling med kortikosteroider tages efter nøje overvejelser.

    - Det anbefales at være opmærksom på basalcellekarcinom og andre kutane neoplasmer, herunder malignt melanom, pladecellekarcinom, Kaposis sarkom og Merkelcellekarcinom, med hudundersøgelser inden behandlingsstart og derefter hver 6. eller 12. måned baseret på en klinisk vurdering. Patienter bør henvises til en dermatolog i tilfælde af observation af mistænkelige læsioner. Advar patienter mod udsættelse for sollys uden beskyttelse. Disse patienter bør ikke modtage samtidig behandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.

- Specifikke anbefalinger vedrørende vaccination af patienter, der skal starte i behandling med fingolimod.

    - Kontrollér status for antistoffer mod varicella zoster-virus (VZV) hos patienter, som ikke har haft skoldkopper diagnosticeret af en læge, eller ikke har dokumentation for et fuldt vaccinationsprogram med skoldkoppevaccine. Et fuldt vaccinationsprogram med skoldkoppevaccine anbefales ved antistofnegative patienter, og opstart af behandling skal udsættes én måned (post vaccine) for at opnå den fulde virkning af vaccinen.

- Patienter skal instrueres om straks at indberette tegn og symptomer på infektioner til den ordinerende læge under behandlingen og i op til to måneder efter behandling med Fingolimod Mylan.

  - Patienter med symptomer og tegn, som stemmer overens med encefalitis, kryptokokmeningitis eller meningoencefalitis, skal straks udredes diagnostisk, og hvis diagnosen stilles, skal der iværksættes passende behandling.
  - Der er blevet indberettet alvorlige, livstruende og nogle gange letale tilfælde af encefalitis, meningitis eller meningoencefalitis, der er forårsaget af herpes simplex virus (HSV) og VZV, under behandling med Fingolimod Mylan.
  - Der er indberettet kryptokokmeningitis (i nogle tilfælde med dødelig udgang) efter ca. 2-3 års behandling, dog er den nøjagtige sammenhæng med behandlingsvarigheden ikke kendt.
  - Tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er opstået efter ca. 2-3 års monoterapibehandling, dog er den nøjagtige sammenhæng med behandlingsvarigheden ikke kendt. Læger skal være opmærksomme på kliniske symptomer eller resultater af MR-scanninger, som kan tyde på PML. Ved formodning om PML skal behandling med Fingolimod Mylan seponeres, indtil PML er blevet udelukket.
  - Human papillomavirus-infektion (HPV), herunder papillom, dysplasi, vorter og HPV-relateret kræft, er blevet rapporteret efter markedsføring. Kræft-screening, herunder Pap-test, og vaccination for HPV-relateret kræft, anbefales for patienterne i henhold til gældende standarder.
- En komplet oftalmologisk undersøgelse bør overvejes:
  - 3-4 måneder efter behandlingsstart med Fingolimod Mylan for tidligt at opdage nedsat syn pga. lægemiddelinduceret makulaødem.
  - under behandling af patienter med diabetes mellitus eller med uveitis i anamnesen.

- Fingolimod Mylan er teratogent. Det er kontraindiceret til fertile kvinder (herunder unge kvinder), der ikke anvender effektiv kontraception, og til gravide kvinder.

  - En negativ graviditetstest skal foreligge, inden behandlingen påbegyndes, og den bør gentages med passende intervaller.
  - Læger skal inden opstart af behandling og derefter regelmæssigt informere fertile kvinder, herunder unge kvinder, deres forældre (eller værger) og omsorgspersoner, om Fingolimod Mylans alvorlige risici for fosteret, ved brug af patientkortet rettet specifikt mod graviditet.
  - Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen og i to måneder efter seponering af behandlingen.
  - Kvinder må ikke blive gravide under behandlingen. Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, skal Fingolimod Mylan seponeres. Når behandlingen med Fingolimod Mylan stoppes på grund af graviditet eller for at planlægge graviditet, skal muligheden for tilbagevendende sygdomsaktivitet tages i betragtning. Der skal gives medicinsk rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger hos fosteret i forbindelse med behandling med Fingolimod Mylan, og der skal udføres ultralydsundersøgelser.
  - Behandling med Fingolimod Mylan skal seponeres 2 måneder inden planlægning af graviditet.

- Der er blevet indberettet tilfælde af akut leversvigt, der krævede levertransplantation, samt tilfælde af klinisk signifikant leverskade. Derfor bør leverfunktion monitoreres omhyggeligt.

  - Før opstart af behandling bør nylige målinger (dvs. indenfor de seneste 6 måneder) af aminotransferaser og bilirubin være tilgængelige;
  - Hvis der ikke er kliniske symptomer, bør lever-aminotransferaser og serum bilirubin måles ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandlingen og periodisk derefter indtil

2 måneder efter seponering af Fingolimod Mylan;

- Hvis der ikke er kliniske symptomer, og hvis lever-aminotransferaser er større end 3, men mindre end 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) uden stigning i serum bilirubin, bør en mere hyppig monitorering iværksættes under behandlingen, inklusive måling af serum bilirubin og alkalisk fosfatase (ALP), for at fastslå, om yderligere stigninger forekommer samt for at observere, om der er en alternativ ætiologi for leverdysfunktion. Fingolimod Mylan bør seponeres, hvis lever-aminotransferaser er mindst 5 gange ULN eller mindst 3 gange ULN forbundet med enhver stigning i serum bilirubin. Levermonitorering bør fortsættes. Hvis serum-niveauer vender tilbage til normalniveauet (inklusive hvis der findes en alternativ årsag til leverdysfunktionen), kan Fingolimod Mylan genoptages baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering af patienten.

Den godkendte dosis på 0,5 mg dagligt (eller 0,25 mg en gang dagligt hos pædiatriske patienter på 10 år eller derover og med en kropsvægt ≤ 40 kg) skal benyttes. Andre dosisregimer er ikke blevet godkendt.

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde observeret alvorlig sygdomsforværring hos nogle patienter, som er stoppet med behandlingen med Fingolimod Mylan. Risikoen for tilbagevendende usædvanlig høj sygdomsaktivitet bør tages i betragtning.

- Der er indberettet tilfælde af krampeanfald, herunder status epilepticus. Læger skal holde øje med krampeanfald, især hos patienter med tilgrundliggende tilstande eller med epilepsi i anamnesen eller familieanamnesen.

Lægen bør på årlig basis revurdere fordele ved Fingolimod Mylan behandling mod risikoen for den enkelte patient, særligt for pædiatriske patienter.

- Lægen skal udlevere vejledningen til patient/forældre/omsorgsperson og patientkortet rettet specifikt mod graviditet til patienter/forældre/omsorgspersoner.

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter er stort set den samme som den, der gælder for voksne, og advarslerne og forsigtighedsreglerne for voksne gælder derfor også pædiatriske patienter.

Særligt for pædiatriske patienter skal lægerne også:

- Vurdere Tanners stadie og måle højde og vægt som en del af standardbehandlingen.
- Udføre kardiovaskulær monitorering.
- Følge forsigtighedsreglerne når første dosis administreres/patienter overgår fra 0,25 mg til 0,5 mg daglig på grund af risikoen for bradyarytmi.
- Monitorere patienterne for tegn og symptomer på depression og angst.
- Lægge særlig vægt på behandlingskomplians og misbrug over for patienterne, især vedrørende afbrydelse af behandlingen og behovet for gentagen kardiovaskulær monitorering.
- Understrege Fingolimod Mylans immunsuppressive virkninger.
- Overveje et komplet vaccinationsprogram inden opstart af Fingolimod Mylan.
- Udlevere retningslinjer for monitorering for krampeanfald.

Vejledning til patienter/forældre/omsorgsperson

Vejledningen til patienter/forældre/omsorgspersoner skal indeholde følgende informationer:

- Hvad Fingolimod Mylan er, og hvordan det virker.
- Hvad multipel sklerose er.
- At patienterne bør læse indlægssedlen grundigt inden opstart af behandling og bør beholde den i tilfælde af, at de har behov for at læse den igen under behandling.
- Vigtigheden af at indrapportere bivirkninger.
- At patienterne skal have optaget et *baseline*-ekg, og at der skal måles blodtryk før den første dosis af Fingolimod Mylan gives.

- At hjertefrekvensen skal monitoreres i 6 timer eller mere efter den første Fingolimod Mylan-dosis, inklusive måling af puls og blodtryk hver time. Patienter kan monitoreres ved et kontinuerligt ekg i de første 6 timer. Der skal optages et ekg efter 6 timer, og under visse omstændigheder kan monitorering betyde en overnatning.
- At patienterne skal kontakte lægen i tilfælde af behandlingsafbrydelse, da første-dosis-monitorering måske skal gentages afhængigt af varigheden af afbrydelsen og tiden siden start af Fingolimod Mylan-behandling.
- At patienterne straks skal indberette symptomer, som indikerer lav hjertefrekvens (som fx svimmelhed, følelse af at snurre rundt (vertigo), kvalme eller hjertebanken) efter den første Fingolimod Mylan-dosis.
- At Fingolimod Mylan frarådes til patienter med hjertesygdomme, eller som samtidig tager medicin kendt for at nedsætte hjertefrekvensen, og at patienterne skal fortælle alle læger, som tilser dem, at de er i behandling med Fingolimod Mylan.
- Tegn og symptomer på infektioner, som straks skal indberettes til den ordinerende læge under behandlingen og i op til to måneder efter, behandling med Fingolimod Mylan er stoppet, inklusive følgende:
    - hovedpine ledsaget af stiv nakke, lysfølsomhed, feber, influenzalignende symptomer, kvalme, udslæt, helvedesild og/eller forvirring eller krampeanfald (det kan være symptomer på meningitis og/eller encefalitis, enten forårsaget af en svampeinfektion eller virusinfektion).
    - symptomer såsom svaghed, synsforandringer eller nye/forværrede MS-symptomer (det kan være symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati [PML]).
- Behovet for at få foretaget kræft-screening, herunder Pap-test, og vaccination for HPV-relateret kræft efter gældende standarder, vil blive vurderet af lægen.
- Ethvert tegn på nedsat syn skal straks rapporteres til den ordinerende læge under behandlingen og i op til to måneder efter, behandling med Fingolimod Mylan er stoppet.
- Fingolimod Mylan er teratogent. Fertile kvinder, herunder unge kvinder, skal:
    - informeres inden opstart af behandling og derefter regelmæssigt af deres læge om Fingolimod Mylans alvorlige risici for fosteret og om kontraindikationen til gravide kvinder og fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception. Informationen skal faciliteres af patientkortet rettet specifikt mod graviditet.
    - være testet negative for graviditet inden behandlingsstart med Fingolimod Mylan.
    - anvende effektiv antikonception under og i mindst to måneder efter seponering af Fingolimod Mylan-behandling.
    - straks indberette enhver (tilsigtet eller utilsigtet) graviditet under behandlingen og i to måneder efter seponering af behandlingen med Fingolimod Mylan til den ordinerende læge.
- En leverfunktionstest skal udføres inden behandlingen påbegyndes. Leverfunktionen skal monitoreres ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandlingen med Fingolimod Mylan og periodisk derefter, indtil 2 måneder efter seponering af Fingolimod Mylan. Patienterne bør informeres deres læge, hvis de oplever gulfarvning af deres hud eller det hvide i deres øjne, unormal mørk urin, smerte i højre side af maven, træthed, nedsat appetit eller uforklarlig kvalme og opkastning, da disse kan være tegn på leverskade.
- Der er rapporteret tilfælde af hudkræft hos multipel sklerose-patienter behandlet med Fingolimod Mylan. Patienterne skal straks tale med deres læge, hvis de bemærker nogen hudknuder (f.eks. skinnende perleformede knuder), pletter eller åbne sår, som ikke heler inden for uger. Symptomer på hudkræft kan omfatte unormal vækst eller ændringer i hudvæv (fx underlige modermærker) med en ændring i farve, form eller størrelse over tid.
- Der kan forekomme krampeanfald. Lægen skal informeres hvis patienten har haft epilepsi, eller hvis der er epilepsi i familien.
- Stop af behandlingen med Fingolimod Mylan kan medføre fornyet sygdomsaktivitet. Den behandlende læge skal beslutte, om og hvordan patienterne skal overvåges, efter at de er stoppet med Fingolimod Mylan.

Særligt for pædiatriske patienter:

Det følgende skal overvejes:

- Lægen skal vurdere Tanners stadie og måle højde og vægt som en del af standardbehandlingen.
- Forsigtighedsreglerne skal følges ved første dosis, og når patienter overgår fra den daglige dosis på 0,25 mg til 0,5 mg.
- Det er kendt, at depression og angst forekommer med øget hyppighed hos populationen med multipel sklerose. Depression og angst er ligeledes indberettet hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med Fingolimod Mylan.
- Vejledning om hjertemonitorering.
- Patienterne skal sikre medicin-komplians og undgå misbrug, især afbrydelse af behandlingen, hjertemonitorering skal gentages.
- Tegn og symptomer på infektion.
- Vejledning om monitorering af krampeanfald.

Patientkort rettet specifikt mod graviditet

Patientkortet rettet specifikt mod graviditet skal indeholde følgende informationer:

- Fingolimod Mylan er kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception.
- Læger vil give rådgivning inden opstart af behandling og derefter regelmæssigt om Fingolimod Mylans teratogene risiko, og de nødvendige forholdsregler for at formindske risikoen.
- Patienter skal anvende effektiv kontraception under behandling med Fingolimod Mylan.
- Der skal tages en graviditetstest, og lægen skal konstatere et negativt resultatet inden behandlingen påbegyndes. Det skal gentages med passende intervaller.
- Patienter bliver informeret af deres læge om nødvendigheden af effektiv kontraception under behandling og i 2 måneder efter seponering.
- Læger vil give rådgivning i tilfælde af graviditet og vil vurdere udfaldet af enhver graviditet.
- Kvinder må ikke blive gravide under behandlingen. Hvis en kvinde bliver gravid eller ønsker at blive gravid skal behandling med Fingolimod Mylan stoppes.

Patienter skal med det samme informere deres læge, hvis der er forværring af multipel sklerose efter behandling med Fingolimod Mylan er seponeret.