

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

Før Zeposia® markedsføres i hvert medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og den nationale kompetente myndighed nå til enighed om uddannelsesprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, udleveringsmetoder og andre aspekter ved programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner, som planlægger at ordinere Zeposia i alle medlemslande, hvor Zeposia er markedsført, får udleveret en Informationspakke til sundhedspersoner, som indeholder følgende:

- Information om, hvor det seneste produktresumé kan findes,
- Tjekliste til sundhedspersoner,
- Vejledning til patient/omsorgsperson,
- Graviditetsspecifikt påmindelseskort til patienter.

Tjekliste til sundhedspersoner

Tjeklisten til sundhedspersoner skal indeholde de følgende nøglebudskaber

- Dosisoptrapning, når behandlingen påbegyndes
 - Start behandlingen med 0,23 mg én gang dagligt på dag 1-4, og forhøj herefter dosis til 0,46 mg én gang dagligt på dag 5-7. Efter 7 dages dosisoptrapning er vedligeholdelsesdosis 0,92 mg én gang dagligt startende på dag 8.
- Genoptagelse af behandlingen efter afbrydelse af behandlingen
 - Det samme dosisoptrapningsprogram som beskrevet ovenfor anbefales, når behandlingen er afbrudt i:
 - 1 eller flere dage i løbet af de første 14 dages behandling.
 - mere end 7 på hinanden følgende dage fra dag 15 til dag 28 af behandlingen.
 - mere end 14 på hinanden følgende dage efter dag 28 af behandlingen.
- Hvis behandlingsafbrydelsen er af en kortere varighed end ovennævnte, skal behandlingen fortsættes med den næste dosis som planlagt.
- Overvågningskrav, når behandlingen påbegyndes:
Før første dosis
 - Udfør elektrokardiogram (EKG) ved *baseline* før den første dosis Zeposia,
 - Overvej nylige (inden for de sidste 6 måneder) leverfunktionsprøveresultater for transaminase- og bilirubinniveauer,
 - Overvej nylig (inden for 6 måneder eller efter seponering af tidligere MS-behandling) komplet blodtælling, herunder lymfocytaltal,

- Arranger en oftalmologisk vurdering, før behandlingen med Zeposia startes, hos patienter med diabetes mellitus, uveitis eller en anamnese med retinal sygdom,
- En graviditetstest med negativt resultat hos kvinder i den fertile alder skal bekræftes, inden behandlingen med Zeposia påbegyndes.

Indtil 6 timer efter første dosis for patienter, der har behov for observation under første dosis

- Hos patienter med visse præeksisterende hjertesygdomme (hvilende hjerterefrekvens < 55 slag i minuttet, andengrads [Mobitz type I] AV-blok eller en anamnese med myokardieinfarkt eller hjerterefsvigt)
 - Overvåg i 6 timer efter den første dosis Zeposia for tegn og symptomer på symptomatisk bradykardi, med puls- og blodtryksskottroller hver time
 - Tag et EKG før og til sidst i den 6 timer lange overvågningsperiode.
- Det kan være nødvendigt med forlænget overvågning i følgende situationer
 - en hjerterefrekvens under 45 slag i minuttet
 - hvor hjerterefrekvensen i observationsperioden forbliver faldende. Dette kan tyde på, at hjerterefrekvensen kan falde yderligere også efter de initiale 6 timers observation
 - evidens for et nyopdukket andengrads eller højere AV-blok på EKG'et 6 timer efter dosis
 - et QTc-interval ≥ 500 msek

- Når Zeposia påbegyndes hos patienter med:

- Anamnese med hjerterstop, cerebrovaskulær sygdom, ukontrolleret hypertension eller svær, ubehandlet søvnapnø, anamnese med tilbagevendende synkope eller symptomatisk bradykardi,
- Præeksisterende signifikant forlængelse af QT-intervallet (QTc over 500 msek) eller andre risici for QT-forlængelse, og hos patienter, der får andre lægemidler end betablokkere og calciumkanalblokkere, der kan potensere bradykardi,
- Aktuell klasse Ia (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmiske lægemidler,

En kardiolog skal konsulteres, før Zeposia påbegyndes, for at bestemme, om det er sikkert at påbegynde Zeposia, og for at bestemme den mest relevante overvågningsstrategi.

- Der bør udvises forsigtighed, når Zeposia påbegyndes hos patienter, der tager lægemidler, der vides at nedsætte hjerterefrekvensen.
- Zeposia er kontraindiceret hos patienter med:
 - Immundefekt tilstand, som gør patienten mere modtagelig for opportunistiske infektioner,
 - Svære aktive infektioner, aktive kroniske infektioner, såsom hepatitis og tuberkulose,
 - Aktive maligniteter,
 - Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C),
 - Myokardieinfarkt (MI), ustabil angina, slagtilfælde, forbigående iskæmisk anfald, dekompenaseret hjerterefsvigt, hvor hospitalsindlæggelse var nødvendig, eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hjerterefsvigt i løbet af de seneste 6 måneder,
 - Tidligere eller aktuelt andengrads AV-blok type II eller tredje grads AV-blok eller syg sinusknudesyndrom, medmindre patienten har en fungerende pacemaker,
 - Under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception,
 - Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Zeposia nedsætter lymfocytallet i perifert blod. Det perifere lymfocytaltal (CBC) skal kontrolleres hos alle patienter før behandlingsstart (inden for 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling), og det skal overvåges periodisk i løbet af behandlingen med Zeposia. Behandlingen skal afbrydes, hvis lymfocytallet bekræftes til at være $< 0,2 \times 10^9/l$, og det kan overvejes at genstarte Zeposia, hvis niveauet når op på $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Zeposia har en immunsuppressiv virkning, der prædisponerer patienterne for en risiko for infektion, herunder opportunistiske infektioner, og kan øge risikoen for at udvikle maligniteter,

herunder sådanne på huden. Patienterne skal overvåges nøje, især patienter med samtidige lidelser eller kendte faktorer, såsom tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis der er mistanke om en risiko, skal det overvejes at seponere behandlingen efter en individuel bedømmelse.

- Hos patienter med en svær aktiv infektion skal behandlingsstart udsættes, indtil infektionen er gået væk. Det skal overvejes at afbryde behandlingen ved alvorlige infektioner. Antineoplastisk, immunmodulerende eller nonkortikosteroid immunsuppressiv behandling må ikke administreres samtidigt, på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet.
- Årvågenhed anbefales hvad angår basalcellekarcinom og andre kutane neoplasmer. Patienterne skal rådes til at undgå eksponering for sollys uden beskyttelse. Patienterne må ikke få samtidig lysbehandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.
- Patienterne skal vejledes i straks at indberette tegn og symptomer på infektioner til deres ordinerende læge, under og i op til 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia.
 - Der skal straks udføres diagnostiske evalueringer hos patienter med infektionssymptomer, mens de får Zeposia, og i en 3-måneders periode, efter at behandlingen er stoppet.
 - De ordinerende læger skal være årvågne for kliniske symptomer, herunder uventede neurologiske eller psykiske symptomer, eller fund på MR-scanninger, der tyder på PML. Hvis der er mistanke om PML, skal der udføres en fuldstændig fysisk og neurologisk undersøgelse (herunder muligvis en MR-scanning), og behandlingen med Zeposia tilbageholdes, indtil PML er blevet udelukket. Hvis PML bekræftes, skal behandlingen med Zeposia seponeres.
 - Anvendelsen af levende, svækkede vacciner bør undgås under og i 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia. Antistofstatus for varicella zoster-virus (VZV) skal kontrolleres hos patienter uden en anamnese med varicella, som er bekræftet af en sundhedsperson, eller uden dokumentation af et helt vaccinationsforløb mod varicella. Hvis antistofstatus er negativ, anbefales en VZV-vaccination mindst 1 måned før behandlingen med Zeposia påbegyndes.
- Zeposia er kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception.
 - Der skal foreligge en graviditetstest med bekræftet negativt resultat, før behandlingen startes hos fertile kvinder. Den skal gentages med passende intervaller.
 - Fertile kvinder skal, før behandlingen påbegyndes, informeres om Zeposias risiko for fosteret ved hjælp af det graviditetsspecifikke påmindelseskort til patienter.
 - Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandling med Zeposia og i mindst 3 måneder efter at behandlingen med Zeposia er seponeret.
 - Zeposia skal seponeres 3 måneder før, der planlægges en graviditet.
 - Kvinder må ikke blive gravide, mens de er i behandling. Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, skal Zeposia seponeres. Der skal gives medicinsk rådgivning angående risikoen for skadelige virkninger på fosteret forbundet med Zeposia-behandlingen, og der skal udføres ultralydsundersøgelser.
 - Sygdomsaktiviteten kan muligvis vende tilbage, hvis behandlingen med Zeposia stoppes på grund af graviditet eller ved planlægning af en graviditet.
- Leverfunktionen (transaminase- og bilirubinniveauer) skal overvåges ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 i løbet af behandlingen med Zeposia og derefter periodisk.
- Blodtrykket skal overvåges regelmæssigt under behandlingen med Zeposia.
- Patienter, som har visuelle symptomer på makulært ødem, skal evalueres, og hvis det bekræftes, skal behandlingen med ozanimod seponeres. Patienter med diabetes mellitus, uveitis eller retinal sygdom i anamnesen skal gennemgå en oftalmologisk evaluering, før behandlingen med ozanimod påbegyndes, og have opfølgende evalueringer, mens de er i behandling.
- De ordinerende læger skal give patienterne/omsorgspersonerne vejledningen til patienter/omsorgspersoner samt det graviditetsspecifikke påmindelseskort til patienter.

Vejledning til patienter/omsorgspersoner

Vejledningen til patienter/plejere skal indeholde følgende nøglebudskaber:

- Information om Zeposia og dets virkning,
- Information om multipel sklerose,
- Patienterne skal læse indlægssedlen grundigt, før behandlingen påbegyndes, og skal beholde den i tilfælde af, at de igen får brug for at læse den under behandlingen,
- Vigtigheden af at indberette bivirkninger,
- Patienterne skal få taget et EKG ved baseline, før de får den første dosis Zeposia,
- Zeposia må ikke anvendes, hvis patienten har haft et hjerteanfald, angina, slagtilfælde eller et mini-slagtilfælde (forbigående iskæmisk anfald), eller visse typer svær hjertesvigt i løbet af de seneste 6 måneder, eller hvis patienten har visse typer uregelmæssige eller unormale hjerteslag (arytmi) – lægen vil undersøge patientens hjerte, før behandlingen påbegyndes. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der sænker hjertefrekvensen. Derfor skal patienterne fortælle alle læger, de kommer i kontakt med, at de bliver behandlet med Zeposia,
- For patienter med visse hjertesygdomme skal hjertefrekvensen overvåges i 6 eller flere timer efter den første dosis Zeposia, herunder puls- og blodtryksskudier hver time. Der skal også tages et EKG før og efter de 6 timer hos disse patienter,
- Patienterne skal straks indberette symptomer, der indikerer en lav hjertefrekvens (såsom svimmelhed, vertigo, kvalme eller palpitationer) efter den første dosis Zeposia,
- Patienter skal informere den ordinerende læge i tilfælde af en behandlingsafbrydelse, da det kan være nødvendigt at gentage det indledende dosisoptrappingsprogram, afhængigt af afbrydelsens varighed og tidsperioden siden behandlingen med Zeposia blev påbegyndt,
- Patienterne skal rapportere alle uventede neurologiske eller psykiske symptomer/tegn (såsom pludselig opståen af svær hovedpine, forvirring, krampeanfald eller synsændringer) eller accelereret neurologisk forværring til deres læger,
- Det anbefales patienterne at få en varicella zoster (skoldkopper)-vaccination 1 måned, før Zeposia-behandlingen startes, hvis patienten ikke er beskyttet og gerne vil være beskyttet mod denne virus,
- Tegn og symptomer på infektion, som straks skal indberettes til den ordinerende læge i løbet af og i op til 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia,
- Alle symptomer på synsnedsættelse skal straks indberettes til den ordinerende læge i løbet af og i op til 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia,
- Zeposia må ikke anvendes under graviditet eller til fertile kvinder, som ikke anvender sikker prævention. Fertile kvinder skal:
 - Informeres om den alvorlige risiko for fosteret,
 - Have taget en graviditetstest med negativt resultat, før de starter Zeposia. Den skal gentages med passende intervaller,
 - Informeres om kravene om at anvende sikker prævention under og i mindst 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia,
 - Informeres om, at sygdomsaktiviteten muligvis kan vende tilbage, hvis behandlingen med Zeposia stoppes på grund af graviditet eller ved planlægning af en graviditet,
 - Alle (planlagte eller ikke planlagte) graviditeter skal straks indberettes til den ordinerende læge i løbet af og i op til 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia. Der skal tilbydes ultralydsundersøgelser efter behov,
- Der skal udføres en leverfunktionstest, før behandlingen påbegyndes. Leverfunktionen skal overvåges ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under Zeposia-behandlingen, og derefter periodisk,
- Blodtrykket skal overvåges regelmæssigt under behandlingen med Zeposia,
- Zeposia kan øge risikoen for hudcancer. Patienter bør begrænse deres eksponering over for sollys og UV (ultraviolet) lys ved at bære beskyttende beklædning og regelmæssigt smøre sig ind i solcreme (med en høj solbeskyttelsesfaktor).

Graviditetsspecifikt påmindelseskort til patienter

Det graviditetsspecifikke påmindelseskort til patienter (til fertile kvinder) skal indeholde de følgende nøglebudskaber:

- Zeposia er kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker

kontraception,

- Læger vil, før behandlingen påbegyndes og regelmæssigt derefter, rådgive angående den teratogene risiko ved Zeposia og de påkrævede foranstaltninger, så denne risiko minimeres,
- Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception, mens de tager Zeposia, og i 3 måneder efter seponering af behandlingen,
- Der skal udføres en graviditetstest, og et negativt resultat skal bekræftes af den ordinerende læge, før behandlingen påbegyndes. Den skal gentages med passende mellemrum,
- Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, skal ozanimod stoppes. Der skal gives medicinsk rådgivning angående risikoen for skadelige virkninger på fosteret i forbindelse med behandlingen med Zeposia, og der skal udføres ultralydsundersøgelser,
- Zeposia skal seponeres 3 måneder før, der planlægges en graviditet,
- Sygdomsaktiviteten kan muligvis vende tilbage, hvis behandlingen med Zeposia stoppes på grund af graviditet eller ved planlægning af en graviditet.