

BILAG

**BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET SOM SKAL IMPLEMENTERES AF
MEDLEMSLANDENE**

Betingelser eller begrænsninger med hensyn til en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, som skal implementeres af medlemslandene

Medlemslandene skal godkende det endelige uddannelsesmateriale fra indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) inden lancering i deres land.

Medlemslandene skal sikre, at MAH udleverer en opdateret lægeminformationspakke til alle læger, som forventes at ordinere Gilenya ved lancering og efter lancering, som indeholder følgende elementer:

- Produktresumé
- Lægers tjekliste inden ordination af Gilenya
- Information om *Fingolimod Pregnancy Exposure Registry*
- Patient-informationskort

Lægernes tjekliste skal indeholde følgende vigtige oplysninger:

- Påkrævet monitorering ved behandlingsstart
Inden første dosis
 - Optag *baseline*-ekg før den første dosis af Gilenya (eller hvis den seneste dosis blev administreret for mere end to uger siden).
 - Foretag blodtryksmåling før den første dosis af Gilenya (eller hvis den seneste dosis blev administreret for mere end to uger siden).
 - Foretag leverfunktionstest inden behandlingsstart.
 - Inden behandlingsstart med Gilenya planlægges en oftalmologisk undersøgelse hos patienter med diabetes mellitus eller med uveitis i anamnesen.

Indtil 6 timer efter første dosis (eller hvis den seneste dosis af Gilenya blev administreret for mere end to uger siden)

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

>6 til 8 timer efter den første dosis (eller hvis den seneste dosis af Gilenya blev administreret for mere end to uger siden)

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

- Anbefalinger for monitorering natten over efter første dosis (eller hvis den seneste dosis af Gilenya blev administreret for mere end to uger siden).

Forlæng monitorering af hjerterefrekvens mindst natten over på sygehus, og indtil tilstanden er ophørt, hos patienter:

- Som har krævet farmakologisk intervention under monitoreringen ved behandlingsstart.
- Med 3. grads AV-blok opstået på et hvilket som helst tidspunkt.
- Hvor der ved 6-timers-målingen ses:
 - Hjerterefrekvens <45 slag pr. minut.
 - Nyopstået AV-blok af 2. grad eller derover.
 - QTc-interval ≥ 500 msek.
- At Gilenya frarådes til patienter med:
 - Mobitz Type II AV-blok af 2. grad eller derover
 - Syg sinus-syndrom

- Sinuatrialt blok
- QTc-forlængelse >470 msek. (kvinder) eller >450 msek. (mænd)
- Iskæmisk hjertesygdom, inklusive angina pectoris
- Cerebrovaskulær sygdom
- Myokardie-infarkt i anamnesen
- Kongestiv hjerteinsufficiens
- Hjertestop i anamnesen
- Svær søvnapnø
- Symptomatisk bradykardi i anamnesen
- Tilbagevendende synkope i anamnesen
- Ukontrolleret hypertension

Hvis behandling med Gilenya 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.

- Gilenya anbefales ikke til patienter, som samtidig tager klasse Ia- eller klasse III-antiarytmika.
- Gilenya anbefales ikke til patienter, som samtidig tager lægemidler, der er kendt for at sænke hjertefrekvensen. Hvis behandling med Gilenya 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.
- Gilenya reducerer lymfocytallet i det perifere blod. Det er nødvendigt at måle patientens perifere lymfocytal (komplet blodtælling, CBC) inden behandlingsstart og at monitorere det under Gilenya-behandlingen.
- Gilenya kan øge risikoen for infektioner. Behandlingsstart hos patienter med svær aktiv infektion skal udsættes, indtil infektionen er ophørt. Under alvorlige infektioner skal seponering af behandlingen overvejes. Samtidig behandling med immunsuppressiva eller immunmodulerende lægemidler bør undgås.
- Nødvendigheden af at informere patienten om straks at indberette tegn og symptomer på infektioner til den ordinerende læge under behandlingen og i op til to måneder efter behandling med Gilenya.
- Specifikke anbefalinger vedrørende vaccination af patienter, der skal starte eller er i behandling med Gilenya.
- Nødvendigheden af en komplet oftalmologisk undersøgelse 3-4 måneder efter behandlingsstart med Gilenya for tidligt at opdage nedsat syn pga. lægemiddelinduceret maculaødem.
- Nødvendigheden af oftalmologisk vurdering af patienter med diabetes mellitus eller med uveitis i anamnesen under Gilenya-behandling.
- Den teratogene risiko ved Gilenya: vigtigheden af at undgå graviditet under behandling med Gilenya og nødvendigheden af, at der foreligger en negativ graviditetstest, inden behandlingen påbegyndes. Dette bør gentages med passende intervaller.
- Nødvendigheden af at informere kvinder i den fertile alder om de alvorlige risici for fosteret og om, at der skal anvendes effektiv antikonception under behandlingen og i mindst to måneder efter ophør med Gilenya-behandling.
- Nødvendigheden af at monitorere leverfunktionen ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling med Gilenya og periodisk derefter.

- Nødvendigheden af at udlevere et informationskort til patienterne.

Patientinformationskortet skal indholde følgende vigtige oplysninger:

- At der skal optages *baseline*-ekg og måles blodtryk før den første dosis af Gilenya (eller hvis sidste dosis blev administreret for mere end 2 uger siden).
- At det er nødvendigt at monitorere hjertefrekvensen i 6 timer eller mere efter den første Gilenya-dosis (eller hvis sidste dosis blev administreret for mere end 2 uger siden), inklusive måling af puls og blodtryk hver time. Patienter kan monitoreres ved et kontinuerligt ekg i de første 6 timer. At der skal optages et ekg efter 6 timer, og at monitorering under visse omstændigheder kan betyde en overnatning.
- Nødvendigheden af straks at indberette symptomer, som indikerer lav hjertefrekvens (som fx svimmelhed, følelse af at snurre rundt (vertigo), kvalme eller hjertebanken) efter den første Gilenya-dosis.
- Gilenya anbefales ikke 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 Gilenya.
- Tegn og symptomer på infektion og nødvendigheden af straks at indberette disse til den ordinerende læge under behandlingen og i op til to måneder efter, behandling med Gilenya er stoppet.
- Nødvendigheden af straks at indberette ethvert tegn på nedsat syn til den ordinerende læge under behandlingen og i op til to måneder efter, behandling med Gilenya er stoppet.
- At Gilenya er teratogent, og derfor skal kvinder i den frugtbare alder:
 - Være testet negative for graviditet.
 - Anvende effektiv antikonception under og i mindst to måneder efter ophør med Gilenya-behandling.
 - Straks indberette enhver (tilsigtet eller utilsigtet) graviditet under behandlingen og i to måneder efter behandlingsophør til den ordinerende læge.
- Nødvendigheden af, at der udføres en leverfunktionstest, inden behandlingen påbegyndes, og for at monitorere leverfunktionen ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandlingen med Gilenya og periodisk derefter.