

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fingolimod Mylan 0,5 mg hårde kapsler

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Hård kapsel (kapsel)

Brunorange uigennemsigtig overdel og hvid uigennemsigtig hoveddel med påtrykt "MYLAN" over "FD 0.5" med sort blæk på både overdel og hoveddel. Størrelse: ca. 16 mm lang.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Fingolimod Mylan er indiceret som sygdomsmodificerende behandling i monoterapi ved meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose hos følgende grupper af voksne patienter og pædiatriske patienter i alderen 10 år og ældre:

- Patienter med højaktiv sygdom på trods af et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst en sygdomsmodificerende behandling (for undtagelser og information om udvaskningsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1).

eller

- Patienter med svær hurtig-udviklende recidiverende-remitterende multipel sklerose, defineret ved 2 eller flere invaliderende attaker på ét år og med 1 eller flere gadolinium-opladende læsioner ved kranial MR-scanning (magnetisk resonansscanning) eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrde i forhold til en tidligere nylig MR-scanning.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør indledes og gennemføres under opsyn af en læge med erfaring i multipel sklerose.

#### Dosering

Hos voksne er den anbefalede dosis af fingolimod en 0,5 mg kapsel taget oralt en gang dagligt.

Hos pædiatriske patienter (10 år eller derover) afhænger den anbefalede dosis af kropsvægten: Pædiatriske patienter med en kropsvægt  $\leq 40$  kg: en 0,25 mg kapsel taget oralt en gang dagligt. Pædiatriske patienter med en kropsvægt  $> 40$  kg: en 0,5 mg kapsel taget oralt en gang dagligt.

Pædiatriske patienter, som starter med 0,25 mg kapsler og efterfølgende opnår en stabil kropsvægt på over 40 kg, bør overgå til 0,5 mg kapsler.

Når der skiftes fra en daglig dosis på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales det at gentage den samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart.

Fingolimod Mylan fås ikke i styrken 0,25 mg. For denne dosis bør der anvendes andre markedsførte lægemidler, som indeholder fingolimod.

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 den første måned af behandlingen.

Hvis afbrydelse af behandlingen er af kortere varighed end nævnt ovenfor, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt (se pkt. 4.4).

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Fingolimod Mylan skal anvendes med forsigtighed til patienter på 65 år og derover, da de tilgængelige data vedrørende sikkerhed og effektivitet er utilstrækkelige (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion i multipel sklerose pivotale studier. Vurderet på grundlag af kliniske farmakologiske studier er det ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion.

#### *Nedsat leverfunktion*

Fingolimod Mylan må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3). Skønt det ikke er nødvendigt at justere dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, skal der udvises forsigtighed ved initiering af behandling af disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Der er meget begrænsede data tilgængelige for børn mellem 10–12 år (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Fingolimods sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 10 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

Fingolimod Mylan kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Kapslerne skal altid synkes hele og må ikke åbnes.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Immundefektsyndrom.
- Patienter med øget risiko for opportunistiske infektioner, inklusive immunkompromitterede patienter (inklusive dem som er i immunsuppressiv behandling, eller dem som er immunkompromitterede af tidligere behandlinger).
- Alvorlige aktive infektioner, aktive kroniske infektioner (hepatitis, tuberkulose).
- Aktive maligniteter.
- Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).
- Patienter, som i de foregående 6 måneder har haft myokardieinfarkt (MI), ustabil angina

pectoris, slagtilfælde/transitorisk iskæmisk anfald (TIA), dekompenaseret hjertesvigt (behandlingskrævende) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV-hjertesvigt (se pkt. 4.4).

- Patienter med alvorlig hjerterytmie, der kræver anti-arytmisk behandling med klasse Ia eller klasse III- anti-arytmiske lægemidler (se pkt. 4.4).
- Patienter med 2. grads Mobitz type II-atrioventrikulært (AV) blok, 3. grads AV-blok eller syg sinussyndrom, hvis de ikke har en pacemaker (se pkt. 4.4).
- Patienter med et *baseline* QTc-interval på  $\geq 500$  ms (se pkt. 4.4).
- Under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Bradykardi

Påbegyndelse af behandling medfører et forbigående fald i hjerterefrekvensen og kan også være forbundet med forsinkelse i den atrioventrikulære impulsoverledning, inklusive forbigående, spontant opførende komplet AV-blok i enkeltstående tilfælde (se pkt. 4.8 og 5.1).

Efter den første dosis begynder faldet i hjerterefrekvensen inden for en time og er maksimal inden for 6 timer. Denne efter-dosis-virkning varer ved de følgende dage, sædvanligvis i mildere grad, og aftager som regel i løbet af de efterfølgende uger. Ved fortsat administration vender den gennemsnitlige hjerterefrekvens tilbage mod udgangsværdien i løbet af en måned. Nogle patienter vil dog opleve, at hjerterefrekvensen ikke er vendt tilbage til udgangsværdien ved slutningen af første måned. Ledningsforstyrrelser har typisk været forbigående og asymptomatiske. De har normalt ikke været behandlingskrævende og er ophørt i løbet af de første 24 timers behandling. Om nødvendigt kan fingolimod-induceret fald i hjerterefrekvensen reverteres med parenterale doser af atropin eller isoprenalin.

Alle patienter skal have optaget elektrokardiogram (ekg) og målt blodtryk før og 6 timer efter den første dosis af Fingolimod Mylan. Alle patienter skal monitoreres i 6 timer for symptomer på bradykardi med måling af puls og blodtryk hver time. Kontinuerlig (real time) ekg-monitorering i 6-timers-perioden anbefales.

De samme forsigtighedsregler som ved første dosis anbefales, når patienter overgår fra en daglig dosis på 0,25 mg til 0,5 mg.

Hvis der opstår bradykardi-relaterede symptomer efter doseringen, skal der iværksættes passende klinisk behandling, og monitoreringen skal fortsætte, indtil symptomerne er ophørt. Hvis en patient har behov for farmakologisk intervention under første-dosis-monitoreringen, skal patienten monitoreres natten over på sygehus og første-dosis-monitorering skal gentages efter anden dosis af Fingolimod Mylan.

Hvis hjerterefrekvensen ved 6 timer er den laveste værdi, efter den første dosis blev administreret (antydende at den maksimale farmakodynamiske virkning på hjertet endnu ikke er nået), skal monitoreringen forlænges med mindst 2 timer, og indtil hjerterefrekvensen stiger igen. Hvis hjerterefrekvensen efter 6 timer er  $< 45$  slag pr. minut hos voksne,  $< 55$  slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover eller  $< 60$  slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 10 til under 12 år, eller hvis ekg viser nyopstået AV-blok af 2. grad eller derover eller QTc-interval  $\geq 500$  ms, skal der også foretages forlænget monitorering (monitorering mindst natten over), og indtil tilstanden er ophørt. Tilstedeværelse af 3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt skal også medføre forlænget monitorering (monitorering mindst natten over).

Virkningerne på hjerterefrekvensen og den atrioventrikulære impulsoverledning kan forekomme igen, når behandlingen med fingolimod genoptages, afhængigt af varigheden af afbrydelse i behandlingen og tiden siden start af behandling. Det anbefales at udføre samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart, når behandling har været afbrudt (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af T-takinversion hos voksne patienter behandlet med fingolimod. I tilfælde af T-takinversion bør den ordinerende læge sikre, at der ikke er symptomer relateret til myokardieiskæmi. Hvis der er formodning om myokardieiskæmi, anbefales rådgivning fra en kardiolog.

På grund af risiko for alvorlige rytmeforstyrrelser eller signifikant bradykardi bør Fingolimod Mylan ikke anvendes til patienter med sinoatrialt blok, symptomatisk bradykardi, tilbagevendende synkope eller hjertestop i anamnesen, eller til patienter med signifikant QT-forlængelse ( $QT_c > 470$  ms [voksne kvinder],  $QT_c > 460$  ms [piger] eller  $> 450$  ms [voksne mænd og drenge]), ukontrolleret hypertension eller svær søvnapnø (se også pkt. 4.3). Til sådanne patienter bør behandling med dette lægemiddel kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici, og der bør søges rådgivning hos en kardiolog inden initiering af behandling for at fastlægge den mest hensigtsmæssige monitorering. Det anbefales at forlænge monitoreringen mindst natten over ved behandlingsstart (se også pkt. 4.5).

Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med arytmier, som kræver behandling med antiarytmika af klasse Ia (fx quinidin, disopyramid) eller klasse III (fx amiodaron, sotalol). Lægemidler af klasse Ia og III mod arytmier er sat i forbindelse med tilfælde af torsades de pointes hos patienter med bradykardi (se pkt. 4.3).

Der er begrænset erfaring med fingolimod til patienter, der samtidig er i behandling med betablokkere, calciumantagonister, som sænker hjerterefrekvensen (som fx verapamil eller diltiazem) eller andre lægemidler, der kan sænke hjerterefrekvensen (fx ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin). Da behandlingsstart med fingolimod også er forbundet med fald i hjerterefrekvensen (se også pkt. 4.8, Bradykardi), kan samtidig anvendelse af disse stoffer under initiering af behandling være forbundet med alvorlig bradykardi og hjerteblok. På grund af den potentielle additive virkning på hjerterefrekvensen bør behandling med Fingolimod Mylan ikke startes hos patienter, som samtidig er i behandling med disse lægemidler (se også pkt. 4.5). Til disse patienter skal behandling med fingolimod kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici. Hvis behandling med fingolimod overvejes, bør der søges rådgivning hos en kardiolog vedrørende skift til lægemidler, der ikke sænker hjerterefrekvensen, før behandlingen initieres. Hvis behandlingen, som sænker hjerterefrekvensen, ikke kan seponeres, skal der søges rådgivning hos en kardiolog for at fastlægge passende monitorering efter første dosis. Det anbefales at forlænge monitorering mindst natten over (se også pkt. 4.5).

### QT-interval

I en grundig QT-intervalundersøgelse med doser på 1,25 og 2,5 mg fingolimod ved *steady state*, mens en negativ kronotrop virkning af fingolimod stadig var til stede, medførte behandling med fingolimod en forlængelse af  $QT_c$ -intervallet med en øvre grænse for 90 % CI  $\leq 13,0$  ms. Der er ingen forbindelse mellem fingolimods dosis- eller eksponeringsrespons og forlængelsen af  $QT_c$ -intervallet. Der er ikke noget konsekvent signal om øget forekomst af  $QT_c$ -interval-*outliers* forbundet med behandling med fingolimod, hverken absolut eller i form af en ændring i forhold til udgangsværdien.

Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt. Der er ikke set klinisk relevant forlængelse af  $QT_c$ -intervallet i multipel sklerosestudier, men patienter med risiko for QT-forlængelse blev ikke inkluderet i de kliniske forsøg.

Man bør undgå behandling med lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet, hos patienter med relevante risikofaktorer som fx hypokaliæmi eller medfødt QT-forlængelse.

### Immunsuppressive virkninger

Fingolimod 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 og andre maligniteter, især relateret til huden. 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 (se også pkt. 4.4 "Infektioner" og "Kutane neoplasmer" og pkt. 4.8 "Lymfomer").

### Infektioner

En vigtig farmakodynamisk effekt af fingolimod er en dosisafhængig reduktion af det perifere lymfocytaltal til 20-30 % af udgangsværdierne. Dette skyldes den reversible tilbageholdelse af lymfocytter i lymfevæv (se pkt. 5.1).

Inden behandlingen med Fingolimod Mylan indledes, bør der foreligge resultat af en komplet blodtælling (CBC) (dvs. indenfor 6 måneder eller efter afbrydelse af tidligere behandling). Periodisk CBC anbefales også under behandlingen, efter 3 måneder og mindst en gang årligt derefter og ved tegn på infektion. Ved et absolut lymfocytaltal på  $< 0,2 \times 10^9/l$ , som bekræftes ved en gentagen måling, skal behandlingen afbrydes indtil normalisering, fordi fingolimod-behandlingen i kliniske studier blev afbrudt hos patienter med absolut lymfocytaltal  $< 0,2 \times 10^9/l$ .

Hvis patienten har en aktiv, svær infektion, skal behandlingen med Fingolimod Mylan udsættes indtil patienten er restitueret.

Fingolimod Mylans virkning på immunsystemet kan muligvis øge risikoen for infektioner inklusive opportunistiske infektioner (se pkt. 4.8). Der skal iværksættes effektive diagnostiske og terapeutiske strategier hos patienter, der får symptomer på infektion, mens de er i behandling. Ved vurdering af en patient, hvor der er formodning om en infektion, der kan være alvorlig, bør det overvejes at henvise til en læge med erfaring i behandling af infektioner. Patienterne skal instrueres i straks at rapportere symptomer på infektion til deres læge under behandlingen.

Hvis patienten udvikler en alvorlig infektion, skal det overvejes, at seponere Fingolimod Mylan, og forholdet mellem fordele og risici skal overvejes, før behandlingen genoptages.

Udskillelse af fingolimod efter seponering af behandlingen kan tage op til to måneder; man skal derfor fortsat være på vagt over for infektioner i hele denne periode. Patienterne skal instrueres i at rapportere symptomer på infektion i op til to måneder efter seponering af behandlingen.

### Herpes virusinfektion

Alvorlige, livstruende og nogle gange dødelige tilfælde af encefalitis, meningitis eller meningoencefalitis forårsaget af herpes simplex og varicella zoster-virus er blevet observeret på vilkårlige tidspunkter i behandlingsforløbet med fingolimod. Hvis herpes encefalitis, meningitis eller meningoencefalitis opstår, bør behandling med fingolimod seponeres, og passende behandling for den respektive infektion bør igangsættes.

Patienter skal undersøges for immunitet overfor varicella (skoldkopper) før behandling med Fingolimod Mylan. Det anbefales, at patienter, som ikke har haft skoldkopper diagnosticeret af en læge, eller ikke har dokumentation for et fuldt vaccinationsprogram med skoldkoppevaccine, testes for antistoffer mod varicella zoster-virus (VZV), før behandling med fingolimod påbegyndes. Et fuldt vaccinationsprogram med skoldkoppevaccine anbefales før påbegyndelse af behandling med fingolimod hos antistofnegative patienter (se pkt. 4.8). Indledning af behandling med fingolimod skal udsættes til én måned efter vaccination for at opnå den fulde virkning af vaccinen.

### Kryptokokmeningitis

Der er efter markedsføringen indberettet tilfælde af kryptokokmeningitis (en svampeinfektion), i nogle tilfælde med dødelig udgang, efter ca. 2-3 års behandling, dog er den nøjagtige sammenhæng med behandlingsvarigheden ikke kendt (se pkt. 4.8). Patienter med symptomer, som stemmer overens med kryptokokmeningitis (fx hovedpine forbundet med mentale ændringer som fx konfusion, hallucinationer og/eller personlighedsændringer) skal straks udredes diagnostisk. Hvis kryptokokmeningitis diagnosticeres, skal fingolimod seponeres, og der skal iværksættes passende behandling. En speciallæge i infektionsmedicin bør konsulteres, hvis behandlingen ønskes genoptaget.

### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er efter markedsføringen indberettet tilfælde af PML under behandling med fingolimod (se pkt. 4.8). Det er en opportunistisk infektion forårsaget af John-Cunningham-virus (JCV) og kan være dødelig eller medføre svær invaliditet. Der har optrådt tilfælde af PML efter ca. 2-3 års monoterapibehandling hos patienter, der ikke tidligere har været behandlet med natalizumab. Selvom den anslåede risiko synes at øges med kumulativ eksponering over tid, er den nøjagtige sammenhæng med behandlingsvarigheden ikke kendt. Yderligere tilfælde af PML er set hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med natalizumab, hvilket har en kendt årsagssammenhæng med PML. PML kan kun opstå i nærvær af JCV-infektion. Hvis JCV-test foretages, skal det tages i betragtning, at indflydelsen af lymfopeni på nøjagtigheden af anti-JCV-antistof testen ikke er undersøgt hos patienter behandlet med fingolimod. Ligeledes skal man være opmærksom på, at en negativ anti-JCV-antistof test ikke udelukker muligheden for en efterfølgende JCV-infektion. Inden behandlingen med fingolimod initieres, skal en baseline-MR være til rådighed (som regel inden for 3 måneder) som reference. MR-scanningsfund kan være til stede før kliniske tegn eller symptomer. Ved rutinemæssig MR-scanning (i henhold til nationale og lokale retningslinjer) skal lægen være opmærksom på forandringer tydende på PML. Der er rapporteret tilfælde af symptomatisk PML baseret på MR-scanningsfund og positiv JCV-DNA i cerebrospinalvæsken hos patienter behandlet med fingolimod. MR-scanning bør overvejes som led i øget agtpågivenhed hos patienter, der anses for at have en øget risiko for PLM. Ved formodning om PML skal MR-scanning udføres straks med henblik på diagnosticering, og fingolimod skal seponeres, indtil PML er blevet udelukket.

### Human papillomavirus-infektion (HPV)

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af HPV-infektion, herunder papillom, dysplasi, vorter og HPV-relateret kræft, under behandling med fingolimod. HPV-vaccination, under hensyntagen til retningslinjerne for vaccination, bør overvejes inden initiering af behandling på grund af fingolimods immunsuppressive egenskaber. Kræft-screening, herunder Pap-test, anbefales efter gældende standarder.

### Makulaødem

Der er rapporteret makulaødem med eller uden visuelle symptomer hos 0,5 % af patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg, fortrinsvis inden for de første 3-4 måneder af behandlingen (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor at foretage en oftalmologisk undersøgelse 3-4 måneder efter påbegyndt behandling. Hvis en patient rapporterer synsforstyrrelser på noget tidspunkt under behandlingen, skal der foretages en vurdering af fundus, herunder også af makula.

For patienter, som tidligere har haft uveitis, og patienter med diabetes mellitus er der en øget risiko for makulaødem (se pkt. 4.8). Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med både multipel sklerose og diabetes mellitus. Det anbefales, at patienter med både multipel sklerose og diabetes mellitus eller tidligere uveitis får foretaget en oftalmologisk vurdering, før behandling med fingolimod påbegyndes, samt opfølgende vurderinger under behandlingen.

Fortsat behandling af patienter med makulaødem er ikke undersøgt. Det anbefales at afbryde behandlingen med Fingolimod Mylan, hvis patienten udvikler makulaødem. Når der skal træffes beslutning om, hvorvidt behandling skal genoptages, efter at makulaødemet er forsvundet, skal der tages hensyn til de potentielle fordele og risici for den enkelte patient.

### Leverskade

Der er forekommet forhøjede leverenzymmer specielt alaninaminotransferase (ALAT), men også gamma-glutamyltransferase (GGT) og aspartataminotransferase (ASAT) hos multipel sklerosepatienter i behandling med fingolimod. Nogle tilfælde af akut leversvigt, der krævede levertransplantation, og klinisk signifikant leverskade er også blevet indberettet. Tegn på leverskade, herunder markant forhøjet leverenzym i serum og forhøjet total bilirubin, er opstået så tidligt som ti dage efter den første dosis og er også blevet indberettet efter langvarig brug. Under kliniske studier er der forekommet forhøjelser af leveraminotransferase på 3 eller flere gange den øvre normalgrænse (upper

limit of normal, ULN) hos 8,0 % af de voksne patienter, der blev behandlet med fingolimod 0,5 mg, sammenlignet med 1,9 % af placebopatienterne. Forhøjelser på 5 gange ULN forekom hos 1,8 % af de patienter, der fik fingolimod, og 0,9 % af de patienter, der fik placebo. Behandlingen med fingolimod blev afbrudt i de kliniske studier ved forhøjelser på mere end 5 gange ULN. Forhøjelse af leveraminotransferaser forekom igen ved genoptagelse af behandlingen hos nogle patienter, hvilket taler for en sammenhæng med fingolimod. I kliniske studier forekom aminotransferasestigning på alle tidspunkter under behandlingen, men de fleste tilfælde forekom i løbet af de første 12 måneder. Serumaminotransferaseniveauerne blev normale igen inden for ca. 2 måneder efter seponering af behandlingen.

Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med svære præeksisterende leverskader (Child-Pugh klasse C) og bør ikke anvendes til denne type patienter (se pkt. 4.3).

Da fingolimod har immunsuppressive egenskaber, bør initiering af behandling udsættes hos patienter med aktiv viral hepatitis, indtil infektionen er ophørt.

Der bør være nye målinger (dvs. indenfor de seneste 6 måneder) af aminotransferaser og bilirubin tilgængelige ved indledning af behandling. Hvis der ikke er kliniske symptomer, bør leveraminotransferaser og bilirubin i serum måles ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandlingen og periodisk derefter indtil 2 måneder efter seponering af behandling med fingolimod. Ved manglende kliniske symptomer, hvis leveraminotransferaser er mere end 3 og mindre end 5 gange ULN uden øgning af bilirubin i serum, bør mere hyppig monitorering, herunder måling af bilirubin og alkalisk fosfatase (ALP) i serum, udføres for at klargøre, om yderligere øgning opstår, og for at skelne fra tilstedeværelse af en alternativ ætiologi for leverdysfunktion. Hvis leveraminotransferaser er mindst 5 gange ULN eller mindst 3 gange ULN forbundet med enhver øgning af bilirubin i serum, bør behandlingen seponeres. Levermonitorering bør fortsættes. Hvis serum-niveauerne bliver normale igen (herunder hvis en alternativ årsag til leverdysfunktionen opdages), kan fingolimod genstartes baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering af patienten.

Patienter, der udvikler symptomer, der tyder på nedsat leverfunktion, såsom uforklarlig kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, appetitløshed eller gulsot og/eller mørk urin, bør straks have målt leverenzymen og bilirubin, og behandling bør seponeres, hvis der konstateres signifikant leverskade. Behandlingen bør ikke genoptages, medmindre der kan fastlægges en plausibel alternativ ætiologi for tegnene og symptomerne på leverskade.

Selvom der ikke er data, der viser, at patienter med leversygdom har en øget risiko for at udvikle forhøjede leverenzymen under behandling med fingolimod, bør der udvises forsigtighed hos patienter med signifikant leversygdom i anamnesen.

#### Virkning på blodtrykket

Patienter med hypertension, som ikke var medicinsk kontrolleret, blev ekskluderet fra deltagelse i kliniske studier udført før markedsføring. Der skal iagttages forsigtighed, hvis patienter med ukontrolleret hypertension behandles med Fingolimod Mylan.

I studierne af multipel sklerose (MS) oplevede patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg en gennemsnitlig øgning på ca. 3 mmHg i det systoliske blodtryk og ca. 1 mmHg i det diastoliske blodtryk. Blodtrykstigningen blev opdaget ca. én måned efter behandlingsstart og persisterede under fortsat behandling. I det placebokontrollerede toårige studie blev hypertension rapporteret som en bivirkning hos 6,5 % af patienterne i behandling med fingolimod 0,5 mg og hos 3,3 % af placebopatienterne. Blodtrykket bør derfor monitoreres jævnlige under behandling.

#### Virkning på respirationen

Der blev observeret en mindre dosisafhængig reduktion i værdierne for forceret eksspirationsvolumen (FEV<sub>1</sub>) og lungediffusionskapacitet for kulmonoxid (DLCO) ved behandling med fingolimod startende ved måned 1 og forblivende stabil derefter. Det bør anvendes med forsigtighed hos patienter



med svær respiratorisk lidelse, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.8).

#### Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Der er i kliniske studier og efter markedsføring rapporteret sjældne tilfælde af PRES ved 0,5 mg-dosen (se pkt. 4.8). De rapporterede symptomer inkluderede pludseligt opstået kraftig hovedpine, kvalme, opkastning, ændring i mental tilstand, synsforstyrrelser og kramper. Symptomerne på PRES er sædvanligvis reversible, men der kan udvikles iskæmisk apopleksi eller hjerneblødning. Forsinkelse i diagnose og behandling kan føre til permanente neurologiske sequelae. Hvis der er formodning om PRES, skal Fingolimod Mylan seponeres.

#### Forudgående immunsupprimerende eller immunmodulerende behandlinger

Der er ikke udført studier til vurdering af fingolimods virkning og sikkerhed ved skift fra teriflunomid-, dimethylfumarat- eller alemtuzumab-behandling til fingolimod. Ved skift fra en anden sygdomsmodificerende behandling til fingolimod skal der tages hensyn til den anden behandlings halveringstid og virkningsmåde for at undgå additiv immunsupprimerende virkning og samtidig minimere risikoen for reaktivering af sygdommen. CBC anbefales før initiering af Fingolimod Mylan for at sikre, at den tidligere behandlings virkning på immunsystemet (dvs. cytopeni) er ophørt.

Fingolimod Mylan kan normalt startes straks efter seponering af interferon eller glatirameracetat.

For dimethylfumarat bør udvaskningsperioden være tilstrækkelig lang til, at CBC er på udgangsniveau, før behandlingen startes.

På grund af natalizumabs lange halveringstid tager eliminationen normalt op til 2-3 måneder efter behandlingsophør. Teriflunomid elimineres også langsomt fra plasma. Uden en accelereret eliminationsprocedure kan clearance af teriflunomid fra plasma tage fra flere måneder til op til 2 år. Det anbefales at udføre en accelereret eliminationsprocedure som beskrevet i produktresuméet for teriflunomid; alternativt bør udvaskningsperioden ikke være kortere end 3,5 måned. Det er nødvendigt at tage forholdsregler mod potentiel samtidig immunsupprimerende virkning, når patienter skifter fra natalizumab eller teriflunomid til fingolimod.

Alemtuzumab har en kraftig og langvarig immunsupprimerende virkning. Da den faktiske varighed af immunsuppression ikke er kendt, kan påbegyndelse af behandling med fingolimod ikke anbefales, medmindre fordelene ved en sådan behandling klart opvejer risikoen for den enkelte patient.

En beslutning om samtidig længerevarende behandling med kortikosteroider skal ske efter nøje overvejelser.

#### Indgivelse sammen med potente CYP450-induktorer

Kombination af fingolimod og potente CYP450-induktorer bør ske med forsigtighed. Samtidig indgivelse af perikon (*Hypericum perforatum*) frarådes (se pkt. 4.5).

#### Maligniteter

##### Kutane maligniteter

Der er rapporteret basalecellekarcinom (BCC) og andre kutane neoplasmer, herunder malignt melanom, pladecellekarcinom, Kaposi sarkom og Merkelcellekarcinom, hos patienter, der får fingolimod (se pkt. 4.8). Der skal udvises opmærksomhed på hudlæsioner, og en medicinsk vurdering af huden anbefales ved start, og derefter hver 6. til 12. måned baseret på en klinisk vurdering. Patienter bør henvises til en dermatolog i tilfælde af observation af mistænkelige hudlæsioner.

Da der er en potentiel risiko for malign hudvækst, bør patienter, der behandles med fingolimod, advares mod udsættelse for sollys uden beskyttelse. Disse patienter bør ikke modtage samtidig behandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.

### Lymfomer

Der har været tilfælde af lymfom i kliniske studier og efter markedsføring (se pkt. 4.8). De rapporterede tilfælde var af heterogen karakter, hovedsageligt non-Hodgkins-lymfom, herunder B-celle og T-cellelymfomer. Tilfælde af kutant T-cellelymfom (mycosis fungoides) er blevet observeret. Et dødeligt tilfælde af Epstein-Barr-virus (EBV)-positivt B-cellelymfom er også blevet observeret. Ved formodet lymfom skal behandling seponeres.

### Fertile kvinder

På grund af risiko for fosteret er fingolimod kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontrception. Før behandlingen initieres skal fertile kvinder rådgives om denne risiko for fosteret. Der skal foreligge en negativ graviditetstest, og der skal anvendes effektiv kontrception under behandling og i 2 måneder efter seponering (se pkt. 4.3 og 4.6 og informationen i uddannelsesmaterialer).

### Tumefaktive læsioner

Der er efter markedsføring blevet rapporteret om sjældne tilfælde af tumefaktive læsioner forbundet med MR-attakker. I tilfælde af svære attakker bør der udføres MR-scanning for at udelukke tumefaktive læsioner. Seponering af behandling bør overvejes af den behandlende læge på baggrund af en individuel vurdering og under hensyntagen til fordele og risici for den enkelte patient.

### Fornyet sygdomsaktivitet (recidiv) efter seponering af fingolimod

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde observeret alvorlig sygdomsforværring hos nogle patienter, som er stoppet med behandlingen med fingolimod. Dette er generelt blevet set inden for 12 uger efter ophør af behandling med fingolimod, men er også blevet rapporteret i op til 24 uger efter seponering. Der skal derfor udvises forsigtighed, når behandlingen stoppes. Hvis det vurderes at være nødvendigt at seponere fingolimod, bør muligheden for tilbagevendende usædvanlig høj sygdomsaktivitet tages i betragtning og patienterne bør monitoreres for relevante tegn og symptomer, og passende behandling bør initieres om nødvendigt (se "Behandlingsophør" nedenfor).

### Behandlingsophør

Hvis det besluttes at stoppe behandlingen med Fingolimod Mylan, er det nødvendigt med et 6-ugers interval uden behandling, baseret på halveringstid, for at udvaske det fra cirkulationen (se pkt. 5.2). Lymfocytallene vender progressivt tilbage til det normale niveau i løbet af 1-2 måneder efter behandlingsophør hos de fleste patienter (se pkt. 5.1), selvom det hos nogle patienter kan tage betydeligt længere tid, før fuldstændig normalisering opnås. Påbegyndelse af anden behandling i denne periode vil medføre samtidig eksponering for fingolimod. Anvendelse af immunsuppressiva hurtigt efter ophør med Fingolimod Mylan kan medføre en forstærket påvirkning af immunsystemet; det er derfor nødvendigt at udvise forsigtighed.

Forsigtighed er også indiceret, når man stopper behandlingen på grund af risikoen for recidiv (se "Fornyet sygdomsaktivitet (recidiv) efter seponering af fingolimod" ovenfor). Hvis seponering af Fingolimod Mylan anses for nødvendigt, skal patienterne i denne periode overvåges for relevante tegn på en mulig recidiv.

### Interferens med serologisk testning

Da fingolimod nedsætter antallet af lymfocytter i blodet på grund af omfordeling til sekundære lymfoide organer, kan tællinger af det perifere lymfocytaltal ikke anvendes til at vurdere status for en delmængde af lymfocytter hos en patient, der behandles med Fingolimod Mylan. Laboratorietests, som indebærer anvendelse af cirkulerende mononukleære celler, kræver større blodmængder på grund af reduktionen af antallet af cirkulerende lymfocytter.

### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter er sammenlignelig med den for voksne, og de advarsler og forsigtighedsregler der gælder for voksne, gælder derfor også pædiatriske patienter.

Man skal især være opmærksom på følgende, når Fingolimod Mylan ordineres til pædiatriske patienter:

- Ved første dosis skal forsigtighedsreglerne følges (se "Bradykardi" ovenfor). De samme forsigtighedsregler som ved første dosis anbefales, når patienter overgår fra en daglig dosis på 0,25 mg til 0,5 mg.
- I det kontrollerede pædiatriske studie D2311 er der indberettet tilfælde af krampeanfald, angst, nedtrykthed og depression med en højere forekomst hos patienter behandlet med fingolimod sammenlignet med patienter behandlet med interferon beta-1a. Der skal udvises forsigtighed i denne undergruppe (se "Pædiatrisk population" under pkt. 4.8).
- Lette, enkeltstående stigninger i bilirubin er fundet hos pædiatriske patienter behandlet med fingolimod.
- Det anbefales, at pædiatriske patienter får alle vaccinationer i henhold til gældende retningslinjer for vaccination, inden de startes på behandling med Fingolimod Mylan (se "Infektioner" ovenfor).
- Der er meget begrænsede data tilgængelige fra børn i alderen mellem 10-12 år, under 40 kg eller på Tanners stadie < 2 (se pkt. 4.8 og 5.1). Eftersom der er meget begrænset viden tilgængelig fra det kliniske studie, er forsigtighed påkrævet i disse undergrupper.
- Der er ingen tilgængelige langtids sikkerhedsdata for den pædiatriske population.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger

Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger bør ikke gives samtidig på grund af risikoen for forstærket påvirkning af immunsystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der skal også udvises forsigtighed, når patienter skifter fra langtidsvirkende behandlinger, som påvirker immunsystemet, såsom natalizumab, teriflunomid eller mitoxantron (se pkt. 4.4). I kliniske studier hos patienter med multipel sklerose har samtidig behandling af anfald med kortikosteroider i en kort periode ikke været forbundet med forhøjet infektionsrate.

#### Vaccination

Under og i op til to måneder efter behandling med Fingolimod Mylan kan vaccination være mindre effektiv. Anvendelse af svækkede vacciner kan indebære en infektionsrisiko og skal derfor undgås (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Bradykardiinducerende stoffer

Fingolimod er blevet undersøgt i kombination med atenolol og diltiazem. Når det blev anvendt sammen med atenolol i en interaktionsundersøgelse med raske frivillige, blev hjertefrekvensen nedsat med yderligere 15 % ved påbegyndelse af fingolimodbehandlingen, en effekt, der ikke ses sammen med diltiazem. Behandling med Fingolimod Mylan bør ikke startes hos patienter, som får betablokkere eller andre stoffer, som kan nedsætte hjertefrekvensen, såsom klasse Ia- og III-antiarytmika, calciumantagonister (som verapamil eller diltiazem), ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin, på grund af de potentielle forstærkede virkninger på hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis behandling med dette lægemiddel overvejes til disse patienter, bør der søges rådgivning hos en kardiolog vedrørende skift til lægemidler, der ikke sænker hjertefrekvensen, eller om hensigtsmæssig monitorering under behandlingsstart. Hvis medicinen, som sænker hjertefrekvensen, ikke kan seponeres, anbefales monitorering mindst natten over.

## Interaktioner af andre lægemidler på fingolimods farmakokinetik

Fingolimod metaboliseres hovedsageligt af CYP4F2. Andre enzymer som CYP3A4 kan også medvirke til dets metabolisering, især i tilfælde af kraftig induktion af CYP3A4. Potente hæmmere af transportproteiner forventes ikke at indvirke på fingolimods fordeling. Samtidig behandling med ketoconazol har medført en beskedent forøgelse (1,7 gange) af fingolimod- og fingolimodphosphat-eksponeringen (AUC) ved hæmning af CYP4F2. Der skal iagttages forsigtighed med stoffer, som kan hæmme CYP3A4 (proteasehæmmere, azolsvampemidler, visse makrolider såsom clarithromycin eller telithromycin).

Administration af en enkelt dosis fingolimod 2 mg til patienter i *steady state*-carbamazepinbehandling (dosis 600 mg to gange dagligt) reducerede AUC for fingolimod og dets metabolitter med ca. 40 %. Andre potente CYP3A4-induktorer for eksempel rifampicin, phenobarbital, phenytoin, efavirenz og perikon kan reducere AUC for fingolimod og dets metabolitter i mindst samme størrelsesorden. Da dette kan forringe effekten, bør samtidig indgivelse ske med forsigtighed. Samtidig indgivelse af perikon kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4).

## Interaktion af fingolimod på andre stoffers farmakokinetik

Det er ikke sandsynligt, at fingolimod interagerer med stoffer, som hovedsageligt metaboliseres af CYP450-enzymen, eller med substrater af de vigtigste transportproteiner.

Samtidig behandling med fingolimod og ciclosporin har ikke bevirket nogen ændring i ciclosporin- eller fingolimod-eksponeringen. Fingolimod forventes derfor ikke at ændre farmakokinetikken af lægemidler, som er CYP3A4-substrater.

Samtidig indgivelse af fingolimod og orale antikonceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel) har ikke fremkaldt nogen ændring i eksponeringen for orale antikonceptiva. Der er ikke udført interaktionsstudier med orale antikonceptiva indeholdende andre progestagener. Der forventes dog ingen virkning af fingolimod på eksponeringen af disse.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Fertile kvinder/kontraception til kvinder

Fingolimod er kontraindiceret til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception (se pkt. 4.3). Derfor skal der foreligge en negativ graviditetstest før behandlingen initieres hos fertile kvinder, og der skal rådgives om den alvorlige risiko for fostret. Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandling og i 2 måneder efter seponering af fingolimod, da det tager cirka 2 måneder at eliminere det fra kroppen efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

Særlige forholdsregler er også inkluderet i uddannelsesmaterialerne. Disse forholdsregler skal være implementeret, inden fingolimod udskrives til kvindelige patienter, og under behandling.

Muligheden for tilbagevendende sygdomsaktivitet skal tages i betragtning, når behandlingen med fingolimod seponeres for at planlægge graviditet (se pkt. 4.4).

### Graviditet

Humane data efter markedsføringen antyder, at anvendelse af fingolimod under graviditeten er forbundet med en 2 gange forhøjet risiko for alvorlige medfødte misdannelser sammenlignet med hyppigheden hos den generelle befolkning (2-3 %; EUROCAT).

De følgende alvorlige misdannelser, var de hyppigst rapporterede:

- Medfødt hjertesygdom som atrial og ventrikulær septumdefekt; Steno-Fallots tetralogi
- Nyreanomalier
- Muskuloskeletale anomalier

Der foreligger ingen data vedrørende fingolimods virkning på fødsel, inklusive den aktive fase.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet, herunder tab af fostret og organdefekter, især persisterende truncus arteriosus og ventrikelseptum-defekt (se pkt. 5.3). Endvidere er det kendt, at den receptor, der påvirkes af fingolimod (sphingosin-1-fosfatreceptoren), er involveret i kardannelsen under embryogenesen.

Derfor er fingolimod kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Fingolimod skal seponeres 2 måneder inden graviditet planlægges (se pkt. 4.4). Hvis en kvinde bliver gravid under behandling, skal behandlingen med fingolimod seponeres. Der skal gives medicinsk rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger for fosteret forbundet med behandling og der skal udføres ultralydsundersøgelser.

### Amning

Fingolimod udskilles i mælken hos dyr, der behandles under amning (se pkt. 5.3). På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af fingolimod hos ammede børn bør kvinder, der får Fingolimod Mylan, ikke amme.

### Fertilitet

Data fra non-kliniske undersøgelser tyder ikke på, at fingolimod ville være forbundet med øget risiko for nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Fingolimod påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der kan dog forekomme svimmelhed og døsighed ved indledning af behandling. Det anbefales derfor at observere patienterne i 6 timer ved initiering af behandling med Fingolimod Mylan (se pkt. 4.4, Bradykardi).

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger (hyppighed  $\geq 10\%$ ) ved dosis på 0,5 mg, var hovedpine (24,5 %), forhøjede leverenzymmer (15,2 %), diarré (12,6 %), hoste (12,3 %), influenza (11,4 %), sinusitis (10,9 %) og rygsmerter (10,0 %).

### Liste over bivirkninger i tabelform

Nedenfor vises bivirkninger rapporteret i kliniske studier og udledt fra erfaringer efter markedsføring via spontane rapporter eller tilfælde i litteraturen. Hyppighed blev defineret ved brug af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Influenza
	Sinusitis
Almindelig	Herpesvirusinfektioner

	Bronchitis
	<i>Tinea versicolor</i>
Ikke almindelig	Pneumoni
Ikke kendt	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)**
	Kryptokokinfektioner**
<b>Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>	
Almindelig	Basalcellekarcinom
Ikke almindelig	Malignt melanom****
Sjælden	Lymfom***
	Pladecellekarcinom****
Meget sjælden	Kaposi sarkom****
Ikke kendt	Merkelcellekarcinom***
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Almindelig	Lymfopeni
	Leukopeni
Ikke almindelig	Trombocytopeni
Ikke kendt	Autoimmun hæmolytisk anæmi***
	Perifert ødem***
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke kendt	Overfølsomhedsreaktioner, inkl. udslæt, urticaria og angioødem ved start af behandling***
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Depression
Ikke almindelig	Sænket stemningsleje
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed
	Migræne
Ikke almindelig	Krampeanfald
Sjælden	Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)*
Ikke kendt	Alvorlig sygdomsforværring efter seponering af fingolimod***
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Tågesyn
Ikke almindelig	Makulaødem
<b>Hjerte</b>	
Almindelig	Bradykardi
	Atrioventrikulært blok
Meget sjælden	T-takinversion***
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Hypertension
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig	Hoste
Almindelig	Dyspnø
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Diarré
Ikke almindelig	Kvalme***
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke kendt	Akut leversvigt***

<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Eksem
	Alopeci
	Pruritus
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Meget almindelig	Rygsmærter
Almindelig	Myalgi
	Artralgi
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Asteni
<b>Undersøgelser</b>	
Meget almindelig	Forhøjede leverenzymmer (forhøjet alaninaminotransferase, gammaglutamyltransferase, aspartataminotransferase)
Almindelig	Vægttab***
	Forhøjede blodtriglycerider
Ikke almindelig	Nedsat neutrofiltal
<p>* Frekvenskategorien er baseret på en estimeret eksponering hos cirka 10.000 patienter behandlet med fingolimod i kliniske studier.</p> <p>** Der er efter markedsføring indberettet PML og kryptokokinfektioner, herunder tilfælde af kryptokokkmeningitis (se pkt. 4.4).</p> <p>*** Bivirkninger fra spontane indberetninger og litteraturen.</p> <p>**** Hyppighedskategori og risikovurdering blev baseret på en estimeret eksponering hos mere end 24.000 patienter for fingolimod 0,5 mg i alle kliniske studier.</p>	

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Infektioner*

I kliniske studier vedrørende multipel sklerose var infektionshyppigheden (65,1 %) ved en dosis på 0,5 mg sammenlignelig med placebo. Infektioner i de nedre luftveje, primært bronkitis og i mindre grad herpesinfektioner og pneumoni, var dog hyppigere hos patienter, som blev behandlet med fingolimod.

Der er indberettet enkelte tilfælde af dissemineret herpesinfektion, inklusive tilfælde med dødelig udgang, selv ved 0,5 mg-doseringen.

Der er efter markedsføringen rapporteret tilfælde af infektioner med opportunistiske patogener som virale (fx varicella zoster-virus [VZV], John Cunningham virus [JCV], som medfører Progressiv Multifokal Leukoencefalopati, herpes simplex virus [HSV]), svampe (fx kryptokokker, inklusive kryptokokkmeningitis) eller bakterielle (fx atypisk mycobakterie), hvoraf nogle har været med dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af HPV-infektion, herunder papillom, dysplasi, vorter og HPV-relateret kræft, under behandling med fingolimod. HPV-vaccination, under hensyntagen til retningslinjerne for vaccination, bør overvejes inden initiering af behandling på grund af fingolimods immunsuppressive egenskaber. Kræft-screening, herunder Pap-test, anbefales efter gældende standarder.

#### *Makulaødem*

I multipel sklerose-studier er makulaødem forekommet hos 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis på 0,5 mg, og hos 1,1 % af de patienter, der blev behandlet med den højere dosis på 1,25 mg. Størstedelen af tilfældene forekom inden for de første 3-4 måneder af behandlingen. Nogle patienter henvendte sig med tågesyn eller nedsat synsskarphe, men andre var asymptomatiske og blev diagnosticeret ved rutinemæssig oftalmologisk undersøgelse. Generelt aftog makulaødemet eller det helbredtes spontant efter seponering af behandling. Risikoen for tilbagefald efter genprovokation er ikke vurderet.

Forekomsten af makulaødem stiger hos patienter med multipel sklerose, som har haft uveitis (17 % ved tidligere uveitis mod 0,6 % uden tidligere uveitis). Fingolimod har ikke været undersøgt hos patienter med både multipel sklerose og diabetes mellitus, en sygdom som er forbundet med en øget risiko for makulaødem (se pkt. 4.4). I studier vedrørende nyretransplantation, hvori patienter med diabetes mellitus indgik, medførte behandling med fingolimod 2,5 mg og 5 mg en fordobling af forekomsten af makulaødem.

#### *Bradykardi*

Når behandling initieres, sker der en forbigående nedsættelse af hjerterefrekvensen og måske også forsinkelse af den atrioventrikulære impulsoverledning. I kliniske multipel sklerosestudier er det maksimale fald i hjerterefrekvensen set inden for 6 timer efter initiering af behandlingen med et fald i middelhjerterefrekvensen på 12-13 slag i minuttet for fingolimod 0,5 mg. Hjerterefrekvens under 40 slag i minuttet hos voksne, og under 50 slag i minuttet hos pædiatriske patienter, er sjældent observeret hos patienter, som får fingolimod 0,5 mg. Den gennemsnitlige hjerterefrekvens vendte tilbage mod udgangsværdien i løbet af en måned ved vedvarende behandling. Bradykardi har generelt været asymptomatisk, men nogle patienter har oplevet milde til moderate symptomer, herunder hypotension, svimmelhed, træthed og/eller palpitationer, som gik over i løbet af de første 24 timer efter initiering af behandling (se også pkt. 4.4 og 5.1).

I kliniske multipel sklerosestudier er atrioventrikulært blok af 1. grad (forlænget PR-interval i ekg) registreret efter initiering af behandling hos voksne og pædiatriske patienter. I kliniske studier med voksne forekom det hos 4,7 % af de patienter, der fik fingolimod 0,5 mg, hos 2,8 % af de patienter, der fik intramuskulært interferon beta-1a, og hos 1,6 % af de patienter, der fik placebo. Atrioventrikulært blok af 2. grad registreredes hos færre end 0,2 % af de voksne patienter, der fik fingolimod 0,5 mg. Efter markedsføringen er der set enkeltstående tilfælde af forbigående, spontant ophørende komplet AV-blok i løbet af den seks-timers monitoreringsperiode efter første dosis af fingolimod. Patienterne kom sig spontant. Ledningsforstyrrelserne, som blev set både i kliniske forsøg og efter markedsføringen, var typisk forbigående, asymptomatiske og fortog sig i løbet af de første 24 timer efter initiering af behandling. Skønt de fleste patienter ikke krævede lægelig indgriben, fik én patient, som blev behandlet med fingolimod 0,5 mg, isoprenalin for asymptomatisk Mobitz I atrioventrikulært blok af 2. grad.

Efter markedsføringen er der set enkeltstående tilfælde med forsinket opståen, inklusive forbigående asystoli og uforklarlig død, inden for 24 timer efter den første dosis. Disse tilfælde er set ved samtidig medicinering med andre lægemidler og/eller forudeksisterende sygdom. Sammenhængen mellem fingolimod og disse hændelser er usikker.

#### *Blodtryk*

I kliniske multipel sklerosestudier har fingolimod 0,5 mg været forbundet med en gennemsnitlig stigning på omkring 3 mmHg i systolisk tryk og omkring 1 mmHg i diastolisk tryk, som manifesterede sig omkring én måned efter initiering af behandling. Denne stigning persisterede under fortsat behandling. Hypertension rapporteredes hos 6,5 % af de patienter, der fik fingolimod 0,5 mg, og hos 3,3 % af placebo-patienterne. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af hypertension, som kan kræve antihypertensiv behandling eller seponering af fingolimod, inden for den første måned efter behandlingsstart og på den første behandlingsdag (se også pkt. 4.4. Virkning på blodtrykket).

#### *Leverfunktion*

Der er rapporteret forhøjede leverenzymmer hos voksne og pædiatriske multipel sklerosepatienter i behandling med fingolimod. I kliniske studier har 8,0 % og 1,8 % af de voksne patienter, der blev behandlet med fingolimod 0,5 mg, oplevet en asymptomatisk stigning i serum-ALAT til henholdsvis  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (upper limit of normal) og  $\geq 5 \times \text{ULN}$ . Forhøjelse af leveraminotransferaser forekom igen ved genoptagelse af behandlingen hos nogle patienter, hvilket underbygger en sammenhæng med lægemidlet. I kliniske studier forekom aminotransferasestigning på alle tidspunkter under behandlingen, men de fleste tilfælde forekom i løbet af de første 12 måneder. ALAT-niveauerne vendte tilbage til det normale i løbet af cirka 2 måneder efter afbrydelse af behandling. Hos et lille antal patienter (N = 10, som fik 1,25 mg, N = 2, som fik 0,5 mg), som oplevede ALAT-forhøjelser



$\geq 5 \times \text{ULN}$ , og som fortsatte med fingolimod-behandlingen, vendte ALAT-niveauerne tilbage til det normale inden for cirka 5 måneder (se også pkt. 4.4., Leverfunktion).

#### *Nervesystemet*

I kliniske studier blev der i sjældne tilfælde set påvirkning af nervesystemet hos patienter, der fik fingolimod i højere doser (1,25 eller 5,0 mg), herunder iskæmisk og hæmoragisk apopleksi, og atypiske neurologiske tilstande såsom akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM)-lignende tilfælde.

Der er rapporteret tilfælde af krampeanfald, herunder status epilepticus, i forbindelse med brug af fingolimod i kliniske studier og efter markedsføring.

#### *Vaskulære sygdomme*

Der forekom sjældne tilfælde af perifer arteriel okklusion hos patienter, som blev behandlet med fingolimod i højere doser (1,25 mg).

#### *Luftveje*

Mindre, dosisafhængige reduktioner af værdierne for forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund ( $\text{FEV}_1$ ) og lungediffusionskapacitet for carbonmonoxid (DLCO) er observeret ved behandling med fingolimod startende ved måned ét og derefter var stabile. Ved måned 24 var reduktionen i forhold til udgangsværdierne, målt i procent af forventet  $\text{FEV}_1$ , 2,7 % for fingolimod 0,5 mg og 1,2 % for placebo, en forskel, der forsvandt, da behandling blev afbrudt. For DLCO's vedkommende var reduktionerne ved måned 24 3,3 % for fingolimod 0,5 mg og 2,7 % for placebo (se også pkt. 4.4, Virkning på respirationen).

#### *Lymfomer*

Der er set tilfælde af lymfomer af forskellig art i både kliniske studier og efter markedsføring, inklusive et tilfælde af Epstein-Barr virus (EBV)-positiv B-cellelymfom med dødelig udgang. Forekomsten af non-Hodgkins-lymfomer (B-celle og T-celle) var højere i kliniske studier i forhold til, hvad der forventes i den generelle population. Nogle tilfælde af T-cellelymfom blev også rapporteret efter markedsføring, herunder tilfælde af kutant T-cellelymfom (mycosis fungoides) (se også pkt. 4.4, Maligniteter).

#### *Hæmofagocytisk syndrom (HPS)*

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af HPS med dødelig udgang hos fingolimod-behandlede patienter i forbindelse med en infektion. HPS er en sjælden tilstand, der har været beskrevet i forbindelse med infektioner, immunsuppression og forskellige autoimmune sygdomme.

#### Pædiatrisk population

I det kontrollerede pædiatriske studie D2311 (se pkt. 5.1) var sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter (i alderen 10 til under 18 år), som dagligt fik fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg, stort set den samme som den, der blev set hos voksne patienter. Ikke desto mindre blev der observeret flere neurologiske og psykiske forstyrrelser i studiet. Eftersom der er meget begrænset viden til rådighed fra det kliniske studie, er forsigtighed påkrævet i denne undergruppe.

I det pædiatriske studie blev der indberettet tilfælde af krampeanfald hos 5,6 % af patienterne behandlet med fingolimod og 0,9 % af patienterne behandlet med interferon beta-1a.

Det er kendt, at depression og angst forekommer med øget hyppighed hos patienter med multipel sklerose. Depression og angst er ligeledes indberettet hos pædiatriske patienter, som fik fingolimod.

Lette isolerede stigninger i bilirubin er blevet observeret hos pædiatriske patienter på fingolimod.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle

formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Enkeltdoser på op til 80 gange den anbefalede dosis (0,5 mg) tåles godt af voksne, raske frivillige. Ved 40 mg rapporterede 5 ud af 6 forsøgspersoner en let sammensnøring eller ubehag i brystet, som var klinisk i overensstemmelse med let luftvejsreaktivitet.

Fingolimod kan inducere bradykardi ved behandlingsstart. Faldet i hjerterefrekvensen begynder normalt inden for en time efter første dosis og er mest udtalt inden for 6 timer. Fingolimods negative kronotrope virkning varer ved ud over 6 timer og aftager gradvist i løbet af de efterfølgende behandlingsdage (se pkt. 4.4 for detaljer). Der er rapporteret langsom atrioventrikulær impulsoverledning med forbigående, spontant ophørende komplet AV-blok i enkeltstående tilfælde (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis overdoseringen forekommer efter første eksponering for Fingolimod Mylan, er det vigtigt at monitorere patienten med kontinuerligt (real time) ekg og måling af hjerterefrekvens og blodtryk hver time, i hvert fald de første 6 timer (se pkt. 4.4).

Hvis hjerterefrekvensen efter 6 timer er < 45 slag pr. minut hos voksne, < 55 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover eller < 60 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 10 til under 12 år, eller hvis ekg 6 timer efter den første dosis viser AV-blok af 2. grad eller derover eller hvis det viser QTc-interval  $\geq 500$  ms, skal monitorering forlænges mindst natten over og indtil tilstanden er ophørt. Tilstedeværelse af 3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt skal også medføre forlænget monitorering herunder monitorering natten over.

Hverken dialyse eller plasmaudskiftning medfører, at fingolimod fjernes fra kroppen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva,  
ATC-kode: L04AA27

#### Virkningsmekanisme

Fingolimod er en sphingosin-1-fosfat-receptor-modulator. Det metaboliseres af sphingosinkinase til den aktive metabolit fingolimodphosphat. Fingolimodphosphat binder sig ved lave nanomolære koncentrationer til sphingosin-1-fosfat (S1P)-receptor 1 på lymfocytter og passerer let blod-hjernebarrieren for at binde sig til S1P-receptor 1 på nerveceller i centralnervesystemet (CNS). Ved at virke som funktionel antagonist til lymfocytternes S1P-receptorer blokerer fingolimodphosphat lymfocytternes evne til at forlade lymfeknuderne og forårsager således en omfordeling snarere end et tab af lymfocytter. Dyrestudier har vist, at denne omfordeling reducerer patogene lymfocytter, inklusive pro-inflammatoriske Th17-celler, infiltration af CNS, hvor de ville blive impliceret i nerveinflammation og beskadigelse af nervevæv. Dyrestudier og *in vitro*-eksperimenter har vist, at fingolimod også kan virke ved at interagere med S1P-receptorer på nerveceller.

#### Farmakodynamisk virkning

I løbet af 4-6 timer efter første dosis fingolimod 0,5 mg falder lymfocyttallet i det perifere blod til omkring 75 % af udgangsværdien. Ved fortsat daglig dosering vil lymfocyttallet fortsat falde gennem en to-ugers periode og nå ned på et minimumsniveau på cirka 500 celler/mikroliter eller cirka 30 % af udgangsværdien. Atten procent af patienterne nåede et mindste lymfocyttal på under 200 celler/mikroliter ved mindst én lejlighed. Lave lymfocyttal vedvarer under kronisk daglig dosering. De fleste T- og B-lymfocytter passerer normalt gennem lymfeorganerne, og det er

hovedsagelig disse celler, der påvirkes af fingolimod. Omkring 15-20 % af T-lymfocytterne har en effektor-hukommelsesfænotype; celler, der er vigtige for den perifere immunovervågning. Da denne lymfocyt-del mængde normalt ikke når frem til lymfeorganerne, bliver den ikke påvirket af fingolimod. Stigninger i det perifere lymfocytaltal ses i løbet af nogle dage efter afbrydelse af behandlingen, og værdierne når typisk det normale niveau i løbet af en eller to måneder. Kronisk behandling med fingolimod medfører et let fald i neutrofil tallet til cirka 80 % af udgangsværdien. Monocyterne påvirkes ikke af fingolimod.

Fingolimod forårsager et forbigående fald i hjertefrekvensen og en forsinkelse i den atrioventrikulære impulsoverledning ved initiering af behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8). Det maksimale fald i hjertefrekvensen ses inden for 6 timer efter dosering, og 70 % af den negative kronotrope virkning opnås den første dag. Ved fortsat behandling vender hjertefrekvensen tilbage til udgangsværdien i løbet af én måned. Det af fingolimod inducerede fald i hjertefrekvens kan reverteres af parenterale doser af atropin eller isoprenalin. Inhaleret salmeterol er også vist at have moderat positiv kronotrop virkning. Ved initiering af behandling med fingolimod øges antallet af præmature atriekontraktioner, men der ses ingen øget forekomst af atrieflimren/flagren, ventrikulær arytmier eller ektopi. Behandling med fingolimod er ikke forbundet med et fald i hjerteminutvolumen. Hjertets autonome responser, herunder daglige frekvensvariationer og respons på motion, påvirkes ikke af behandlingen.

S1P4 kunne delvist bidrage til virkningen, men var ikke den vigtigste receptor, som var ansvarlig for lymfoid depletion. Virkningsmekanismen for bradykardi og vasokonstriktion blev også undersøgt *in vitro* hos marsvin og isoleret aorta og koronararterie hos kaniner. Det blev konkluderet, at bradykardi kunne medieres primært ved aktivering af *inward-rectifier* kaliumkanaler eller G-protein-aktiverede *inward-rectifier* K<sup>+</sup>-kanaler (IKACH/GIRK), og at vasokonstriktion ser ud til blive medieret af en Rho kinase- og kalciumafhængig mekanisme.

Behandling med enkelte eller multiple doser på 0,5 og 1,25 mg i to uger er ikke forbundet med en registrerbar forøgelse af luftvejsmodstanden som målt ved FEV<sub>1</sub> og forceret eksspiratorisk flowrate (FEF) 25-75 %. Enkelt doser af fingolimod på  $\geq 5$  mg (10 gange anbefalet dosis) er forbundet med en dosisafhængig forøgelse af luftvejsmodstanden. Behandling med multiple doser på 0,5, 1,25 eller 5 mg er ikke forbundet med nedsat iltning eller nedsat iltmætning i forbindelse med motion eller øget respons i luftvejene over for metakolin. Forsøgspersoner, der er behandlet med fingolimod, har normal bronkodilatatorrespons over for inhalerede beta-agonister.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af fingolimod er påvist i to studier, hvor der blev foretaget en evaluering af doser på 0,5 mg og 1,25 mg én gang dagligt hos voksne patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose (RRMS). Begge undersøgelser omfattede voksne patienter, som havde oplevet  $\geq 2$  tilbagefald i de foregående 2 år eller  $\geq 1$  tilbagefald i det foregående år. *Expanded Disability Status Score* (EDSS) var mellem 0 og 5,5. Et tredje studie med samme voksne patientpopulation blev afsluttet, efter at fingolimod var godkendt.

Studie D2301 (FREEDOMS) var et 2-årigt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie hos 1.272 patienter (n = 425 på 0,5 mg, 429 på 1,25 mg og 418 på placebo). Medianværdien for karakteristika ved udgangspunktet var: alder 37 år, sygdommens gennemsnitlige varighed 6,7 år og EDS score 2,0. Studiets resultat er vist i tabel 1. Der var ingen signifikant forskel mellem 0,5 mg og 1,25 mg på nogen af endepunkterne.

**Tabel 1 Studie D2301 (FREEDOMS): hovedresultater**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Kliniske endepunkter</b>		
Årlig relapsrate (primært endepunkt)	0,18**	0,4
Procentdel af patienter, som forblev relapsfrie ved måned 24	70 %**	46 %

Andel med invaliditetsprogression bekræftet efter 3 måneder† <i>Hazard ratio (95 % CI)</i>	17 %  0,70 (0,52; 0,96)*	24 %
<b>MRI-endepunkter</b>		
Median (middel) antal nye eller forstørrede T2-læsioner i løbet af 24 måneder	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Median (middel) antal Gd-opladende læsioner ved måned 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Median (middel) % ændring i hjernevolumen i løbet af 24 måneder	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Invaliditetsprogression er defineret som 1 points stigning i EDSS bekræftet 3 måneder senere ** p < 0,001, * p < 0,05 sammenlignet med placebo Alle analyser af kliniske endepunkter var <i>intent-to-treat</i> . Til MRI-analyser anvendtes det datasæt, der kunne evalueres.		

Patienter, der fuldførte det 24-måneders overordnede studie, FREEDOMS, kunne fortsætte i et dosis-blindet forlængelsesstudie (D2301E1) og få fingolimod. I alt 920 patienter indgik (n = 331 fortsatte på 0,5 mg, 289 fortsatte på 1,25 mg, 155 skiftede fra placebo til 0,5 mg, og 145 skiftede fra placebo til 1,25 mg). Efter 12 måneder (måned 36) deltog 856 patienter (93 %) fortsat. Imellem måned 24 og 36 var den årlige relapsrate (ARR) for patienter på fingolimod 0,5 mg i det overordnede studie, der fortsat fik 0,5 mg, 0,17 (0,21 i det overordnede studie). ARR for patienter, der skiftede fra placebo til fingolimod 0,5 mg, var 0,22 (0,42 i det overordnede studie).

Sammenlignelige resultater blev set i et 2-årigt, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase-III replika-studie med fingolimod hos 1.083 patienter (n = 358 på 0,5 mg, 370 på 1,25 mg, 355 på placebo) med RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Median-værdier for *baseline*-karakteristika var: alder 41 år, sygdomsvarighed 8,9 år, EDSS-score 2,5.

**Tabel 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): overordnede resultater**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Kliniske endepunkter</b>		
Årlig relapsrate (primært endepunkt)	0,21**	0,4
Procentdel af patienter, som forblev relapsfrie ved 24 måneder	71,5 %**	52,7 %
Andel med invaliditetsprogression bekræftet efter 3 måneder† <i>Hazard ratio (95 % CI)</i>	25 %  0,83 (0,61; 1,12)	29 %
<b>MRI-endepunkter</b>		
Median (middel) antal nye eller forstørrede T2-læsioner i løbet af 24 måneder	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Median (middel) antal Gd-opladende læsioner ved måned 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Median (middel) % ændring i hjernevolumen i løbet af 24 måneder	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Invaliditetsprogression er defineret som 1 points stigning i EDSS bekræftet 3 måneder senere ** p < 0,001 sammenlignet med placebo Alle analyser af kliniske endepunkter var <i>intent-to-treat</i> . Til MRI-analyser anvendtes det datasæt, der kunne evalueres.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) var et 1-årigt, randomiseret, dobbeltblindet, double-dummy, aktivkontrolleret (interferon beta-1a) fase III-studie hos 1.280 patienter (n = 429 på 0,5 mg, 420 på 1,25 mg, 431 på interferon beta-1a 30 µg som intramuskulær injektion én gang ugentligt). Medianværdier for karakteristika ved udgangspunktet var: alder 36 år, sygdomsvarighed 5,9 år, og EDSS 2,0. Studiets resultater er vist i tabel 3. Der var ingen signifikante forskelle mellem doseringerne på 0,5 mg og 1,25 mg, hvad angår studieendepunkterne.

**Tabel 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): hovedresultater**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>
<b>Kliniske endepunkter</b>		
Årlig relapsrate (primært endepunkt)	0,16**	0,33
Procentdel patienter, som forblev relapsfrie ved måned 12	83 %**	71 %
Andel med invaliditetsprogression bekræftet efter 3 måneder† <i>Hazard ratio (95 % CI)</i>	6 % 0,71 (0,42; 1,21)	8 %
<b>MRI-endepunkter</b>		
Median (middel) antal nye eller forstørrede T2-læsioner i løbet af 12 måneder	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Median (middel) antal Gd-opladende læsioner ved 12 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Median (middel) % ændring i hjernevolumen i løbet af 12 måneder	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Invaliditetsprogression er defineret som 1 points stigning i EDSS bekræftet 3 måneder senere. * $p < 0,01$ , ** $p < 0,001$ , sammenlignet med interferon beta-1a Alle analyser af kliniske endepunkter var <i>intent-to-treat</i> . Til MRI-analyser anvendtes det datasæt, der kunne evalueres.		

Patienter, der fuldførte det 12-måneders overordnede TRANSFORMS-studie, kunne fortsætte i et dosis-blindet forlængelsesstudie (D2302E1) og få fingolimod. I alt 1.030 patienter indgik, 3 af disse patienter fik dog ikke behandling (n = 356 fortsatte på 0,5 mg, 330 fortsatte på 1,25 mg, 167 skiftede fra interferon beta-1a til 0,5 mg, og 174 skiftede fra interferon beta-1a til 1,25 mg). Efter 12 måneder (måned 24) deltog 882 patienter (86 %) fortsat. Imellem måned 12 og 24 var ARR for patienter på fingolimod 0,5 mg i det overordnede studie, som forblev på 0,5 mg, 0,20 (0,19 i det overordnede studie). ARR for patienter, der skiftede fra interferon beta-1a til fingolimod 0,5 mg, var 0,33 (0,48 i det overordnede studie).

Kombinerede resultater fra studie D2301 og D2302 viste en konsekvent og statistisk signifikant reduktion af den årlige relapsrate sammenlignet med komparator i delgrupper defineret ved køn, alder, tidligere behandling for multipel sklerose, sygdomsaktivitet eller invaliditetsniveau ved udgangspunktet.

Yderligere analyser af de kliniske forsøgsdata viser konsekvent behandlingseffekt hos yderst aktive undergrupper af recidiverende-remitterende multipel sklerose.

## Pædiatrisk population

Virkningen og sikkerheden af fingolimod i doser på 0,25 mg eller 0,5 mg én gang dagligt (dosis udvalgt ud fra kropsvægt og måling af eksponering) er blevet undersøgt hos pædiatriske patienter i alderen 10 til < 18 år med recidiverende-remitterende multipel sklerose.

Studie D2311 (PARADIGMS) var et dobbeltblindet, dobbelt-dummy, aktivkontrolleret studie med fleksibel varighed op til 24 måneder og med 215 patienter i alderen 10 til < 18 år (n = 107 på fingolimod, 108 på interferon beta-1a 30 µg ved intramuskulær injektion én gang ugentligt).

Medianværdier for *baseline*-karakteristika var: alder 16 år, median sygdomsvarighed 1,5 år og EDSS-score 1,5. Størstedelen af patienterne var på Tanners stadie 2 eller mere (94,4 %) og vejede > 40 kg (95,3 %). Samlet set gennemførte 180 (84 %) af patienterne hovedfasen af studiet på studielægemidlet (n = 99 [92,5 %] på fingolimod, 81 [75 %] på interferon beta-1a). Studiets resultater er vist i tabel 4.

**Tabel 4 Studie D2311 (PARADIGMS): hovedresultater**

	<b>Fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg</b>	<b>Interferon beta-1a 30 µg</b>
<b>Kliniske endepunkter</b>	N = 107	N = 107#
Årlig relapsrate (primært endepunkt)	0,122**	0,675
Procentdel patienter, som forblev relapsfrie ved måned 24	85,7**	38,8
<b>MRI-endepunkter</b>		
Årlig rate af antal nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner	n = 106	n = 102
Justeret gennemsnit	4,393**	9,269
Antal Gd-opladende T1-læsioner pr. scanning indtil måned 24	n = 105	n = 95
Justeret gennemsnit	0,436**	1,282
Årlig rate af hjerneatrofi fra udgangspunktet indtil måned 24	n = 96	n = 89
Mindste kvadraters gennemsnit	-0,48*	-0,80
# En patient, som blev randomiseret til at få interferon beta-1a ved intramuskulær injektion, kunne ikke synke double-dummy-medicinen og ophørte i studiet. Patienten blev ekskluderet fra det komplette analyse- og sikkerhedssæt.		
* p < 0,05, ** p < 0,001, sammenlignet med interferon beta-1a. Alle analyser af kliniske endepunkter blev foretaget på hele analysesættet.		

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetiske data er indhentet fra voksne, raske frivillige, nyretransplanterede voksne patienter og voksne patienter med multipel sklerose.

Den farmakologisk aktive metabolit, som er ansvarlig for virkningen, er fingolimodphosphat.

### Absorption

Absorptionen af fingolimod er langsom ( $t_{\max}$  på 12-16 timer) og omfattende ( $\geq 85$  %). Den tilsyneladende absolutte orale biotilgængelighed er 93 % (95 % konfidensinterval: 79-111 %). *Steady state*-blodkoncentrationerne nås i løbet af 1-2 måneder efter indtagelse én gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er cirka det 10-dobbelte af initial dosis.

Fødeindtagelse ændrer ikke  $C_{\max}$  eller eksponeringen (AUC) for fingolimod. Fingolimodphosphat  $C_{\max}$  var lettere nedsat med 34 %, men AUC var uændret. Fingolimod Mylan kan derfor tages uafhængigt af

måltiderne (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Fingolimod fordeles i høj grad i røde blodlegemer med en fraktion i blodlegemer på 86 %. Fingolimodphosphat har en lavere optagelsesgrad i blodlegemer på < 17 %. Fingolimod og fingolimodphosphat er stærkt proteinbundne (> 99 %).

Fingolimod fordeles i stort omfang i kroppens væv og har en fordelingsvolumen på omkring  $1.200 \pm 260$  liter. Et studie hos fire raske forsøgspersoner, som fik en enkelt intravenøs dosis af en radioaktivt mærket fingolimodanalog, viste, at det penetrerer ind i hjernen. I et studie hos 13 mandlige patienter med multipel sklerose, som fik fingolimod 0,5 mg/dag, var den gennemsnitlige mængde af fingolimod (og fingolimodphosphat) i sædejakulat ved *steady state* omtrent 10.000 gange lavere end den oralt administrerede dosis (0,5 mg).

### Biotransformation

Fingolimod omdannes hos mennesker ved en reversibel, stereoselektiv fosforylering til den farmakologisk aktive (S)-enantiomer fingolimodphosphat. Fingolimod elimineres ved oxidativ biotransformation, hovedsageligt katalyseret af CYP4F2 og muligvis andre isoenzymer, og efterfølgende fedtsyrelignende nedbrydning til inaktive metabolitter. Dannelse af farmakologisk inaktive, ikke-polære ceramidanaloger til fingolimod blev også observeret. Det enzym, der hovedsageligt er involveret i metaboliseringen af fingolimod, er delvis identificeret og kan være enten CYP4F2 eller CYP3A4.

Efter en enkelt oral administration af [ $^{14}\text{C}$ ] fingolimod er de vigtigste fingolimod-relaterede komponenter i blodet, bedømt ud fra deres bidrag til AUC op til 34 dage efter dosering for samlet antal radioaktivt mærkede komponenter, fingolimod selv (23 %) fingolimodphosphat (10 %) samt inaktive metabolitter (M3 karboxylsyremetabolit (8 %), M29 ceramidmetabolit (9 %) og M30 ceramidmetabolit (7 %)).

### Elimination

Fingolimods blod-clearance er  $6,3 \pm 2,3$  l/t, og den gennemsnitlige tilsyneladende terminale halveringstid ( $t_{1/2}$ ) er 6-9 dage. Fingolimod- og fingolimodphosphat-niveauet i blodet falder parallelt i den terminale fase, således at begge har omtrent samme halveringstid.

Efter oral administration udskiltes ca. 81 % af dosis langsomt i urinen som inaktive metabolitter. Fingolimod og fingolimodphosphat udskilles ikke intakt i urinen, men er de største bestanddele i fæces med mængder, som repræsenterer mindre end 2,5 % af dosis hver. Efter 34 dage er 89 % af den indgivne dosis udskilt.

### Linearitet

Fingolimod- og fingolimodphosphat-koncentrationen stiger tilsyneladende proportionalt med dosis efter multiple doser på 0,5 mg eller 1,25 mg en gang dagligt.

### Karakteristika hos specifikke patientgrupper

#### Køn, etnicitet og nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for fingolimod eller fingolimodphosphat er den samme hos mænd og kvinder, hos patienter af forskellig etnisk oprindelse, og hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Der blev ikke observeret ændring i fingolimod  $C_{\max}$  hos patienter med mild, moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A, B eller C), men fingolimods AUC var forøget med hhv. 12 %, 44 % og 103 %. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) mindskedes  $C_{\max}$

med 22 % mens AUC ikke ændredes væsentligt. Farmakokinetikken af fingolimod blev ikke vurderet hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den tilsyneladende eliminationshalveringstid for fingolimod er uforandret hos patienter med let nedsat leverfunktion, men forlænges med ca. 50 % hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Fingolimod bør ikke bruges hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3). Fingolimod bør initieres med forsigtighed hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### Eldre

Kliniske erfaring og viden om farmakokinetik hos patienter, som er over 65 år gamle, er begrænset. Fingolimod Mylan skal anvendes med forsigtighed til patienter på 65 år og derover (se pkt. 4.2).

#### Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter (10 år og derover) stiger fingolimodphosphat-koncentrationen tilsyneladende proportionalt med dosis mellem 0,25 mg og 0,5 mg.

Fingolimodphosphat-koncentrationen ved *steady state* er ca. 25 % lavere hos pædiatriske patienter (10 år og derover) efter daglig administration af 0,25 mg eller 0,5 mg fingolimod sammenlignet med koncentrationen hos voksne patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg én gang dagligt.

Der er ingen tilgængelige data for pædiatriske patienter under 10 år.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den non-kliniske sikkerhedsprofil for fingolimod er vurderet hos mus, rotter, hunde og aber. De større målorganer var lymfesystemet (lymfopeni og lymfeatrofi), lunger (vægtforøgelse, hypertrofi af den glatte muskulatur ved overgangen mellem bronkier og alveoler) og hjerte (negativ kronotrop effekt, blodtryksstigning, perivaskulære forandringer og myokardiel degeneration) hos flere arter; blodkar (vaskulopati) kun hos rotter i et 2-års forsøg med doser på 0,15 mg/kg og højere, hvilket repræsenterer en margin på ca. 4 gange baseret på human systemisk eksposition (AUC) ved en daglig dosis på 0,5 mg.

Der observeredes ingen evidens for karcinogenicitet i et 2-årigt bioassay med rotter ved orale doser af fingolimod op til den maksimalt tålte dosis på 2,5 mg/kg, hvilket svarer til en omtrentlig margin på det 50-dobbelte baseret på human systemisk eksponering (AUC) ved en dosis på 0,5 mg. I et 2-årigt forsøg med mus sås dog øget forekomst af malignt lymfom ved doser på 0,25 mg/kg og derover, hvilket svarer til en omtrentlig margin på det 6-dobbelte baseret på human systemisk eksponering (AUC) ved en daglig dosis på 0,5 mg.

Fingolimod var hverken mutagent eller klastogent i dyreforsøg.

Det havde ingen effekt på spermatozo-tælling/motilitet eller på fertilitet hos han- og hunrotter op til den højeste afprøvede dosis (10 mg/kg), hvilket svarer til 150 gange så stor en margin ved systemisk eksponering (AUC) hos mennesker med en daglig dosis på 0,5 mg.

Fingolimod var teratogent hos rotter ved doser på 0,1 mg/kg eller derover. Eksponering hos rotter ved denne dosis var sammenlignelig med eksponeringen hos patienter ved terapeutisk dosis (0,5 mg). Blandt de mest almindelige føtale misdannelser af indvolde var persisterende truncus arteriosus og ventrikulær septumdefekt. Det teratogene potentiale hos kaniner kunne ikke vurderes fuldstændigt, dog blev der observeret øget embryo-føtal dødelighed ved doser på 1,5 mg/kg og højere, og nedsættelse af levedygtighed hos fostre såvel som hæmmet fostervækst ved 5 mg/kg. Eksponering hos kaniner ved disse doser var sammenlignelig med eksponeringen hos patienter.

Hos rotter faldt overlevelsen for unger af F1-generationen i den tidlige post partum-periode ved doser, som ikke forårsagede maternel toksicitet. Kropsvægt, udvikling, adfærd og fertilitet påvirkedes dog



ikke af behandlingen med fingolimod hos F1. Fingolimod blev udskilt i mælken hos behandlede dyr under laktation, i koncentrationer, der er 2-3 gange højere end dem, der er fundet i maternal plasma. Fingolimod og dets metabolitter krydsede placentabarrieren hos drægtige kaniner.

### Juvenile dyreforsøg

Resultater fra to toksicitetsforsøg med juvenile rotter viste en svag virkning på neuroadfærdsrespons, forsinket kønsmodenhed og nedsat immunrespons på gentagne stimuleringer med *keyhole limpet* hæmocyanin (KLH), som ikke blev betragtet som uønskede. Generelt var virkningerne i relation til behandling med fingolimod hos juvenile dyr sammenlignelige med de virkninger, som man så hos voksne rotter ved lignende dosisniveauer med undtagelse af ændringer i knoglemineraldensitet og svækket neuroadfærd (svækket akustiskforskrækkelsesrespons), som blev observeret ved en dosis på 1,5 mg/kg og højere hos juvenile dyr, og manglende hypertrofi i den glatte muskulatur i lungerne hos juvenile rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Kapselindhold

Calciumhydrogenphosphatdihydrat  
Glycin  
Silica, kolloidt vandfrit  
Magnesiumstearat

#### Kapselskal

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Gul jernoxid (E 172)  
Rød jernoxid (E 172)

#### Tryk

Shellak (E 904)  
Propylenglycol (E 1520)  
Sort jernoxid (E 172)  
Kaliumhydroxid

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Aclar-alu-blister

Pakningsstørrelse:

28, 30, 84 eller 98 hårde kapsler

Multipakninger med 84 (3 pakninger med hver 28) hårde kapsler

Kalenderpakninger med 28 eller 84 hårde kapsler

Enkeltdosisblisterpakninger med 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 hårde kapsler

#### PVC/PE/PVdC-alu-blister

Pakningsstørrelse:

28, 30, 84 eller 98 hårde kapsler

Multipakninger med 84 (3 pakninger med hver 28) hårde kapsler

Kalenderpakninger med 28 eller 84 hårde kapsler

Enkeltdosisblisterpakninger med 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 hårde kapsler

#### Hvid, rund HDPE-beholder med hvidt, uigennemsigtigt, børnesikret PP-lukke med foring med aluminiuminduktionsforseglingsliner

Pakningsstørrelse: 90 eller 100 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1573/001  
EU/1/21/1573/002  
EU/1/21/1573/003  
EU/1/21/1573/004  
EU/1/21/1573/005  
EU/1/21/1573/006  
EU/1/21/1573/007  
EU/1/21/1573/008  
EU/1/21/1573/009  
EU/1/21/1573/010  
EU/1/21/1573/011  
EU/1/21/1573/012  
EU/1/21/1573/013  
EU/1/21/1573/014  
EU/1/21/1573/015  
EU/1/21/1573/016  
EU/1/21/1573/017  
EU/1/21/1573/018  
EU/1/21/1573/019

EU/1/21/1573/020  
EU/1/21/1573/021  
EU/1/21/1573/022  
EU/1/21/1573/023  
EU/1/21/1573/024

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF  
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komarom  
H-2900  
Ungarn

Mylan Germany GmbH,  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,  
Benzstrasse 1,  
Bad Homburg v. d. Höhe,  
Hessen, 61352,  
Tyskland.

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **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:

#### Inden første dosis

- 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.

#### Indtil 6 timer efter første dosis

- 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.

#### > 6 til 8 timer efter den første dosis

- 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.
- 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:
    - En 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 hjerterefrekvens 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  $\geq$  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), dekomenseret hjertesvigt (der kræver indlæggelse) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV-hjertesvigt i de foregående 6 måneder.
  - med alvorlig hjerterytmie, 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  $\geq$  500 ms.
  - som er gravide kvinder eller fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontrception.
  - 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).
  - hjerrestop 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 lymfocytallet i det perifere blod. Perifert lymfocytal (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 lymfocytallet måles til at være  $< 0,2 \times 10^9/l$ . 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  $\leq 40$  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 basalecellekarcinom og andre kutane neoplasmer, herunder malignt melanom, pladecellekarcinom, Kaposi 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  $\leq 40$  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 hjerterefrekvensen 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 hjerterefrekvens (som fx svimmelhed, følelse af at snurre rundt (vertigo), kvalme eller hjerterebanken) efter den første Fingolimod Mylan-dosis.
- At Fingolimod Mylan frarådes til patienter med hjertesygdomme, eller som samtidig tager medicin kendt for at nedsætte hjerterefrekvensen, 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 resultat 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.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fingolimod Mylan 0,5 mg hårde kapsler  
fingolimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

28 hårde kapsler

30 hårde kapsler

84 hårde kapsler

98 hårde kapsler

Kalenderpakning: 28 hårde kapsler

Kalenderpakning: 84 hårde kapsler

Enkeltdosisblisterpakning: 7 x 1 hårde kapsler

Enkeltdosisblisterpakning: 28 x 1 hårde kapsler

Enkeltdosisblisterpakning: 90 x 1 hårde kapsler

Enkeltdosisblisterpakning: 98 x 1 hårde kapsler

Beholderpakning: 90 hårde kapsler

Beholderpakning: 100 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Synk hver kapsel hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1573/001  
EU/1/21/1573/002  
EU/1/21/1573/003  
EU/1/21/1573/004  
EU/1/21/1573/005  
EU/1/21/1573/006  
EU/1/21/1573/007  
EU/1/21/1573/008  
EU/1/21/1573/010  
EU/1/21/1573/011  
EU/1/21/1573/012  
EU/1/21/1573/013  
EU/1/21/1573/014  
EU/1/21/1573/015  
EU/1/21/1573/016  
EU/1/21/1573/017  
EU/1/21/1573/018  
EU/1/21/1573/019  
EU/1/21/1573/020  
EU/1/21/1573/021  
EU/1/21/1573/023  
EU/1/21/1573/024

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**



<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

Fingolimod Mylan 0,5 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fingolimod Mylan 0,5 mg hårde kapsler  
fingolimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

Multipakning: 84 (3 pakninger med hver 28) hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk hver kapsel hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fingolimod Mylan 0,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**DELPAKNING I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fingolimod Mylan 0,5 mg hårde kapsler  
fingolimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler. Delpakninger af en multipakning må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk hver kapsel hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fingolimod Mylan 0,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fingolimod Mylan 0,5 mg hårde kapsler  
fingolimod

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

*[For kalenderpakninger]*

SØN→MAN→TIR→ONS→TOR→FRE→LØR

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ENKELTDOSISBLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fingolimod Mylan 0,5 mg kapsler  
fingolimod

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral anvendelse

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLIGGENDE EMBALLAGE  
BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fingolimod Mylan 0,5 mg hårde kapsler  
fingolimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

90 hårde kapsler

100 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk hver kapsel hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.



<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/21/1573/012

EU/1/21/1573/013

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

Fingolimod Mylan 0,5 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Fingolimod Mylan 0,5 mg hårde kapsler** fingolimod

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4. Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlægsseddel.dk](http://www.indlægsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fingolimod Mylan
3. Sådan skal du tage Fingolimod Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er Fingolimod Mylan**

Fingolimod Mylan indeholder det aktive stof fingolimod.

##### **Hvad anvendes Fingolimod Mylan til**

Fingolimod Mylan anvendes til behandling af recidiverende-remitterende multipel sklerose (MS) hos voksne og børn og unge (10 år og derover), mere specifikt til:

- Patienter, som ikke har haft virkning af anden MS-behandling.
- eller
- Patienter, som hurtigt har udviklet svær MS.

Fingolimod Mylan helbreder ikke MS, men det hjælper med at nedsætte antallet af anfald og forsinker udviklingen af fysisk invaliditet grundet MS.

##### **Hvad er multipel sklerose**

MS er en kronisk sygdom, der påvirker centralnervesystemet (CNS), som udgøres af hjernen og rygmærven. Ved MS ødelægges betændelse fedtskallen (kaldet myelin), som ligger omkring nerverne i CNS, og forhindrer derved nerverne i at fungere normalt. Det kaldes demyelinisering.

Recidiverende-remitterende MS er kendetegnet ved gentagne anfald (anfald) med symptomer fra nervesystemet på grund af betændelse i CNS. Symptomerne varierer fra patient til patient, men giver typisk gangbesvær, følelsesløshed, synsproblemer eller balanceproblemer. Symptomerne på et anfald kan forsvinde fuldstændigt, når anfaldet er ovre, men nogle af problemerne kan fortsætte.

##### **Sådan virker Fingolimod Mylan**

Fingolimod Mylan hjælper med at beskytte mod immunsystemets anfald på CNS ved at nedsætte evnen hos nogle hvide blodlegemer (lymfocytter) til at bevæge sig frit i kroppen og ved at forhindre dem i at nå frem til hjernen og rygmærven. Det begrænser den beskadigelse af nerverne, som MS forårsager. Dette lægemiddel nedsætter også nogle af kroppens immunreaktioner.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fingolimod Mylan

### Tag ikke Fingolimod Mylan

- Hvis du er **allergisk** over for fingolimod eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du har **nedsat immunrespons** (på grund af immundefektsyndrom, sygdom eller medicin, som undertrykker immunsystemet).
- Hvis du har en **alvorlig, aktiv infektion eller aktiv kronisk infektion**, såsom hepatitis eller tuberkulose.
- Hvis du har en **aktiv kræftsygdom**.
- Hvis du har **alvorlige leverproblemer**.
- Hvis du inden for de seneste 6 måneder har haft **hjerteranfald, hjertekrampe, slagtilfælde eller advarsel om slagtilfælde eller visse typer hjertesvigt**.
- Hvis du har visse typer **uregelmæssig eller unormal hjerterytme** (arytmi), inkl. patienter, hvor elektrokardiogrammet (ekg) viser forlænget QT-interval.
- Hvis du **tager eller for nylig har taget medicin mod uregelmæssig hjerterytme** såsom quinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol.
- Hvis du er **gravid** eller er en **kvinde, der er i stand til at blive gravid, og ikke anvender effektiv prævention**.

Hvis dette gælder for dig, eller hvis du er usikker, **skal du tale med lægen, før du tager Fingolimod Mylan**.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Fingolimod Mylan:

- Hvis du har **alvorlige åndedrætsproblemer under søvn (svær søvnapnø)**.
- Hvis du har fået fortalt, at du har et **unormalt elektrokardiogram**.
- Hvis du har symptomer på **langsom puls (fx svimmelhed, kvalme eller hjertebanken)**.
- Hvis du **tager eller for nylig har taget medicin, der nedsætter pulsen** (som fx betablokkere, verapamil, diltiazem eller ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin).
- Hvis du tidligere **pludselig har mistet bevidstheden eller er besvimet (synkope)**.
- Hvis du skal **vaccineres**.
- Hvis du **aldrig har haft skoldkopper**.
- Hvis du har eller har haft **synsforstyrrelser** eller andre tegn på hævelse i det centrale synsområde (makula) bag i øjet (en tilstand, der kaldes makulaødem, se nedenfor), øjenbetændelse eller -infektion (uveitis), **eller hvis du har diabetes** (som kan forårsage øjenproblemer).
- Hvis du har **leverproblemer**.
- Hvis du har **for højt blodtryk, som ikke kan kontrolleres med medicin**.
- Hvis du har **alvorlige lungeproblemer** eller tobakshoste.

Hvis noget af dette gælder for dig, eller hvis du er usikker, **skal du tale med lægen, før du tager Fingolimod Mylan**.

### Langsom puls (bradykardi) og uregelmæssig hjerterytme

I begyndelsen af behandlingen, eller når du har taget den første dosis på 0,5 mg, når du skifter fra den daglige dosis på 0,25 mg, bevirker Fingolimod Mylan, at du får en langsom puls. Du kan derfor føle dig svimmel eller træt eller mærke dit hjerte slå, eller dit blodtryk kan falde. **Hvis disse virkninger er alvorlige, skal du sige det til din læge; det er måske nødvendigt, at du bliver behandlet straks.** Dette lægemiddel kan også bevirke, at hjertet slår uregelmæssigt, især efter første dosis. Uregelmæssig hjerterytme bliver sædvanligvis normal igen i løbet af mindre end én dag. Langsom puls bliver sædvanligvis normal igen i løbet af én måned. I denne periode forventes der normalt ingen særlig påvirkning af pulsen.

Din læge vil bede dig om at blive i afdelingen i mindst 6 timer, efter du har fået den første dosis Fingolimod Mylan, eller efter du har fået den første dosis på 0,5 mg, når du skifter fra en daglig dosis på 0,25 mg, så du kan få målt puls og blodtryk hver time, og passende forholdsregler kan træffes i tilfælde af, at du får bivirkninger, der opstår i begyndelsen af behandlingen. Du skal have taget

elektrokardiogram før den første dosis af dette lægemiddel og efter 6-timers-monitoreringsperioden. Din læge kan vælge at overvåge dit elektrokardiogram hele tiden i denne periode. Hvis du efter 6-timers-perioden har meget langsom eller faldende puls, eller hvis dit elektrokardiogram er unormalt, kan det være nødvendigt at overvåge dig i en længere periode (i mindst 2 timer til og muligvis natten over), indtil dette er ophørt. Det samme kan gælde, hvis du genoptager Fingolimod Mylan-behandlingen, efter den har været afbrudt, afhængig af både hvor lang tid den har været afbrudt, og hvor længe du har taget det før afbrydelsen.

Hvis du har eller er i risiko for at få uregelmæssig eller unormal hjerterytme, hvis dit elektrokardiogram er unormalt, eller hvis du hjertesygdom eller hjertesvigt, er Fingolimod Mylan måske ikke hensigtsmæssigt til dig.

Hvis du tidligere har haft langsom puls eller oplevet pludseligt at tabe bevidstheden, er Fingolimod Mylan måske ikke den rigtige medicin for dig. Du vil blive undersøgt af en hjertelæge (kardiolog), som vil rådgive dig i, hvordan du skal starte behandlingen, herunder overvågning den første nat.

Hvis du tager medicin, der kan forårsage, at din hjerterefrekvens sænkes, er Fingolimod Mylan måske ikke den rigtige medicin for dig. Du vil blive undersøgt af en hjertelæge, som vil se, om du kan skiftes til nogle andre lægemidler, som ikke sænker din hjerterefrekvens, så du kan komme i behandling med Fingolimod Mylan. Hvis et skift er umuligt, vil hjertelægen give rådgivning om, hvordan du skal starte behandling med Fingolimod Mylan, herunder overvågning den første nat.

#### Hvis du aldrig har haft skoldkopper

Hvis du aldrig har haft skoldkopper, vil lægen kontrollere din immunitet over for den virus, der giver skoldkopper (varicella zoster virus). Hvis du ikke er beskyttet mod denne virus, skal du måske vaccineres, før du påbegynder behandling med Fingolimod Mylan. I så fald vil din læge udsætte behandlingen indtil en måned efter, at det fulde vaccinationsprogram er afsluttet.

#### Infektioner

Fingolimod Mylan sænker antallet af hvide blodlegemer (især lymfocytallet). Hvide blodlegemer bekæmper infektioner. Mens du tager dette lægemiddel (og op til 2 måneder efter, at du er holdt op med at tage det), kan du være mere modtagelig over for infektioner. Enhver infektion, som du allerede har, kan forværres. Infektioner kan være alvorlige og livstruende. Hvis du tror, du har en infektion, har feber, føler det, som om du har influenza, har helvedesild eller har hovedpine med ledsagende nakkestivhed, øget følsomhed for lys, kvalme, udslæt og/eller er konfus eller har krampeanfald (anfald) (dette kan være symptomer på meningitis og/eller encefalitis forårsaget af en svampeinfektion eller herpes virusinfektion), skal du straks kontakte din læge, da det kan være alvorligt og livstruende.

Hvis du synes, at din multiple sklerose bliver værre (svaghed eller ændret syn), eller hvis du bemærker nye symptomer, skal du straks tale med din læge, da dette kan være symptomer på en sjælden hjernebetændelse kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en alvorlig tilstand, som kan medføre svær invaliditet eller døden. Din læge vil overveje at udføre en MR-scanning med henblik på vurdering af PML og vil derefter beslutte, om du skal stoppe med at tage fingolimod.

Der er der rapporteret tilfælde af infektion med human papillomavirus-infektion (HPV), herunder godartet knude (papillom), celleforandring (dysplasi), vorter og HPV-relateret kræft, hos patienter behandlet med Fingolimod Mylan. Din læge vil overveje, om du skal have vaccination mod HPV, inden du starter behandling. Hvis du er en kvinde, vil din læge også anbefale HPV-screening.

#### Makulaødem

Hvis du har eller har haft synsforstyrrelser eller andre tegn på hævelse i det centrale synsområde (makula) bag i øjet, øjenbetændelse eller -infektion (uveitis) eller diabetes, vil din læge måske have, at du får foretaget en øjenundersøgelse, før du begynder at tage Fingolimod Mylan.

Lægen vil måske have, at du får foretaget en øjenundersøgelse 3-4 måneder efter, at behandlingen med Fingolimod Mylan er startet.

Makula er et lille område på nethinden bag i øjet, som gør, at man kan se former, farver og detaljer tydeligt og skarpt. Fingolimod Mylan kan forårsage hævelser i makula, en tilstand, der kaldes makulaødem. Hævelsen opstår normalt i løbet af de første 4 måneder, man behandles.

Risikoen for at udvikle makulaødem er højere, hvis du har **diabetes** eller har haft en øjenbetændelse, som kaldes uveitis. Hvis dette er tilfældet, vil din læge sørge for, at du får foretaget en øjenundersøgelse med henblik på at opdage makulaødem.

Hvis du har haft makulaødem, skal du fortælle det til din læge, før du genoptager behandling med Fingolimod Mylan.

Makulaødem kan give nogle af de samme synsforstyrrelser som et MS-angreb (synsnervebetændelse).

#### Tidligt

i behandlingen er der måske ingen symptomer. Det er vigtigt, at du siger det til din læge, hvis du oplever nogen som helst ændringer i dit syn.

Lægen vil måske have, at du får foretaget en øjenundersøgelse, især hvis:

- midten af synsfeltet bliver tåget eller har skygger.
- der opstår en blind plet midt i synsfeltet.
- det bliver svært at se farver og små detaljer.

#### Leverfunktionsprøver

Hvis du har alvorlige leverproblemer, må du ikke tage Fingolimod Mylan. Det kan påvirke leverfunktionen. Du vil sandsynligvis ikke bemærke nogen symptomer, men hvis du bemærker, at din hud eller det hvide i øjnene bliver gult, urinen bliver unormalt mørk (brunfarvet), du får smerter i højre side af maven, bliver træt, føler dig mindre sulten end normalt eller du får kvalme eller opkastninger, som du ikke kan forklare, skal du **straks fortælle det til din læge**.

Hvis du får et eller flere af disse symptomer, efter at du er startet med Fingolimod Mylan, **skal du straks fortælle det til din læge**.

Før, under og efter behandlingen vil din læge rekvirere blodprøvetagning til måling af leverfunktionen. Hvis analyserne viser, at der er et problem med din lever, vil det måske være nødvendigt at afbryde behandlingen med Fingolimod Mylan.

#### For højt blodtryk

Da Fingolimod Mylan forårsager en lille forhøjelse af blodtrykket, vil din læge måske måle dit blodtryk regelmæssigt.

#### Lungeproblemer

Fingolimod Mylan har en beskeden virkning på lungefunktionen. Patienter med alvorlige lungeproblemer eller med tobakshoste kan have en øget risiko for at udvikle bivirkninger.

#### Blodtal

Den ønskede virkning af Fingolimod Mylan-behandlingen er en nedsættelse af antallet af hvide blodlegemer i blodet. Det vil sædvanligvis vende tilbage til normalt niveau indenfor 2 måneder efter, at behandlingen er stoppet. Hvis du skal have taget blodprøver, skal du sige til lægen, at du tager dette lægemiddel. Ellers kan lægen måske ikke forstå resultaterne, og for visse blodprøvers vedkommende skal der måske bruges mere blod end normalt.

Før du starter behandling med Fingolimod Mylan vil din læge kontrollere, om du har nok hvide blodlegemer i blodet, og han vil måske gentage kontrollen regelmæssigt. I tilfælde af, at du ikke har nok hvide blodlegemer, kan det blive nødvendigt at afbryde behandlingen.

#### Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Der er rapporteret sjældne tilfælde af en tilstand, som kaldes PRES hos MS-patienter behandlet med fingolimod. Symptomerne kan inkludere pludseligt opstået kraftig hovedpine, forvirring, kramper og synsforstyrrelser. Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer, mens du er

i behandling, da det kan være alvorligt.

### Kræft

Der er rapporteret tilfælde af hudkræft hos MS-patienter behandlet med fingolimod. Tal straks med din læge, hvis du bemærker nogen hudknuder (fx skinnende perleformede knuder), pletvise 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. Inden du starter behandling med Fingolimod Mylan, skal der laves en hudundersøgelse for at tjekke, om du har hudknuder. Din læge vil også undersøge din hud regelmæssigt under behandlingen. Hvis du får problemer med din hud, kan din læge vælge at henvise dig til en hudlæge, som efter en konsultation måske beslutter, at det er vigtigt, at du bliver undersøgt regelmæssigt.

En type cancer i lymfesystemet (lymfom) er blevet indberettet for MS-patienter behandlet med fingolimod.

### Ophold i solen og beskyttelse mod solen

Fingolimod svækker dit immunsystem. Dette øger din risiko for at udvikle kræft, især hudkræft. Du bør begrænse din udsættelse for sol og UV-stråler ved at:

- Gå med tøj, der beskytter dig mod solens stråler.
- Regelmæssigt påsmøre solcreme med høj solfaktor (mod UV-stråler).

### Usædvanlige hjernelæsioner forbundet med anfald af MS

Der er blevet rapporteret sjældne tilfælde af usædvanligt store hjernelæsioner forbundet med anfald af MS hos patienter, der er blevet behandlet med fingolimod. I tilfælde af svære anfald vil din læge overveje at udføre en MR-scanning for at vurdere denne tilstand og vil beslutte, om du skal stoppe behandlingen.

### Skift fra andre behandlinger til Fingolimod Mylan

Lægen kan skifte din behandling direkte fra beta-interferon, glatirameracetat eller dimethylfumarat til Fingolimod Mylan, hvis der ikke er nogen tegn på abnormiteter forårsaget af din tidligere behandling. Din læge kan blive nødt til at tage en blodprøve for at udelukke sådanne uregelmæssigheder. Efter du stopper med natalizumab, skal du måske vente 2-3 måneder, inden du kan begynde behandling med Fingolimod Mylan. Ved skift fra teriflunomid kan din læge råde dig til at vente en vis tid eller til at gennemgå en accelereret udskillelsesprocedure. Hvis du er blevet behandlet med alemtuzumab, er en grundig vurdering og samtale med lægen nødvendig, før det kan beslutes, om Fingolimod Mylan er egnet til at behandle dig.

### Fertile kvinder

Fingolimod Mylan kan skade det ufødte barn, hvis det tages under graviditet. Inden du begynder behandling, vil din læge forklare risikoen for dig og bede dig om at tage en graviditetstest for at være sikker på, at du ikke er gravid. Din læge vil udlevere et kort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager Fingolimod Mylan. Det forklarer også, hvad du bør gøre for at undgå at blive gravid, mens du tager dette lægemiddel. Du skal bruge sikker prævention under behandlingen og i 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen (se afsnittet om "Graviditet og amning").

### Forværring af MS efter ophør af behandling med Fingolimod Mylan

Du må ikke stoppe med at tage dette lægemiddel eller ændre din dosis uden at tale med din læge først.

Fortæl det med det samme til din læge, hvis du synes, at din MS er forværret efter, at du er stoppet med behandling med Fingolimod Mylan. Dette kan være alvorligt (se "Hvis du holder op med at tage Fingolimod Mylan" i punkt 3, og også punkt 4 "Bivirkninger").

### Ældre

Erfaringer med fingolimod til ældre patienter (over 65 år) er begrænsede. Tal med din læge, hvis du på nogen måde er i tvivl.

### **Børn og unge**

Fingolimod Mylan er ikke beregnet til brug hos børn under 10 år, da lægemidlet ikke er undersøgt hos MS-patienter i denne aldersgruppe.

Ovennævnte advarsler og forsigtighedsregler gælder også for børn og unge. Følgende oplysninger er særligt vigtige for børn og unge og deres omsorgspersoner:

- Din læge vil tjekke din vaccinationsstatus, inden du starter med Fingolimod Mylan. Hvis du ikke har fået bestemte vaccinationer, kan det være nødvendigt, at du får disse vaccinationer, inden behandling med dette lægemiddel kan påbegyndes.
- Første gang du får Fingolimod Mylan, eller når du skifter fra en daglig dosis på 0,25 mg til en daglig dosis på 0,5 mg, vil din læge overvåge din puls og hjerterytme (se "Langsom puls (bradykardi) og uregelmæssig hjerterytme" ovenfor).
- Fortæl det til lægen, hvis du oplever kramper eller krampeanfald, før eller når du tager Fingolimod Mylan.
- Fortæl det til lægen, hvis du lider af depression eller angst, eller hvis du bliver deprimeret eller får angst, mens du tager Fingolimod Mylan. Du skal måske undersøges nøjere.

### Brug af anden medicin sammen med Fingolimod Mylan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Fortæl det til lægen, hvis du tager følgende medicin:

- **Medicin, der hæmmer eller ændrer immunsystemet**, herunder **anden medicin til behandling af MS**, fx beta-interferon, glatirameracetat, natalizumab, mitoxantron, teriflunomid, dimethylfumarat eller alemtuzumab. Du må ikke bruge Fingolimod Mylan sammen med disse typer medicin, da dette kan forstærke virkningen på immunsystemet (se også "Tag ikke Fingolimod Mylan").
- **Kortikosteroider**, grundet mulig additiv virkning på immunsystemet.
- **Vacciner**. Hvis du skal vaccineres, skal du først søge råd hos din læge. Under og i op til 2 måneder efter behandling med Fingolimod Mylan må du ikke få visse typer vaccine (levende, svækkede vacciner), da de kan udløse den infektion, som de skulle forebygge. Andre vacciner vil måske ikke være så effektive som normalt, hvis de gives i denne periode.
- **Medicin, der nedsætter hjerterytmen** (fx betablokkere, såsom atenolol). Hvis Fingolimod Mylan bruges sammen med denne type medicin, kan det forstærke virkningen på hjerterytmen de første dage, efter at du er startet med behandlingen.
- **Medicin for uregelmæssig hjerterytme**, fx quinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol. Du må ikke få Fingolimod Mylan, hvis du tager medicin af den type, fordi det kan forstærke virkningen på uregelmæssig hjerterytme (se også "Tag ikke Fingolimod Mylan").
- **Anden medicin:**
  - proteasehæmmere, anti-infektionsmedicin såsom ketoconazol, svampemidler af azol-typen, clarithromycin eller telithromycin.
  - carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, phenytoin, efavirenz eller perikon (*Hypericum perforatum*) (muligvis risiko for forringet virkning af Fingolimod Mylan).

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Graviditet

Tag ikke Fingolimod Mylan under graviditet, hvis du planlægger at blive gravid eller, hvis du er en kvinde, der kan blive gravid og ikke anvender sikker prævention. Der er risiko for at skade det ufødte barn, hvis dette lægemiddel tages under graviditet. Hyppigheden af medfødte misdannelser er omkring 2 gange højere hos børn, der har været udsat for fingolimod under graviditeten, end den er for den generelle befolkning (hvor hyppigheden af medfødte misdannelser er omkring 2-3 %). De hyppigst rapporterede misdannelser inkluderede hjerte-, nyre-, muskel- og knoglemisdannelser.

Derfor, hvis du er en kvinde, der kan blive gravid:

- vil din læge informere dig om risikoen for det ufødte barn, inden du begynder på behandling med Fingolimod Mylan, og bede dig om at tage en graviditetstest for at være helt sikker på, at



du ikke er gravid.

og

- du skal anvende sikker prævention, mens du tager dette lægemiddel og i to måneder efter, at du er holdt op med at tage det, for at undgå at blive gravid. Tal med din læge om effektive præventionsmetoder.

Din læge vil udlevere et kort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager Fingolimod Mylan.

**Hvis du bliver gravid, mens du tager Fingolimod Mylan, skal du straks fortælle det til din læge.**

Din læge vil beslutte at stoppe med behandlingen (se "Hvis du holder op med at tage Fingolimod Mylan" i punkt 3, og også punkt 4 "Bivirkninger"). Der vil blive lavet specialiserede undersøgelser på dit ufødte barn (prænatal undersøgelse).

**Amning**

**Du må ikke amme, mens du tager Fingolimod Mylan.** Det kan gå over i modermælk, og der er en risiko for alvorlige bivirkninger hos barnet.

**Trafik- og arbejdssikkerhed**

Din læge vil fortælle dig, om det er tilladt at køre bil eller betjene maskiner, herunder at cykle, når man har din sygdom. Fingolimod Mylan forventes ikke at have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj og maskiner.

Ved indledning af behandlingen vil du dog blive bedt om at blive i afdelingen de første 6 timer, efter du har fået den første dosis af dette lægemiddel. Din evne til at køre bil eller betjene maskiner kan være nedsat i og muligvis efter denne periode.

**3. Sådan skal du tage Fingolimod Mylan**

Behandling med Fingolimod Mylan vil være overvåget af en læge, som har erfaring med behandling af multipel sklerose.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis er:

**Voksne**

**Dosis er én 0,5 mg kapsel om dagen.**

**Brug til børn og unge (10 år og derover)**

**Dosis afhænger af kropsvægten:**

- *Børn og unge med en kropsvægt på eller under 40 kg: én 0,25 mg kapsel/dag.*
- *Børn og unge med en kropsvægt over 40 kg: én 0,5 mg kapsel/dag.*

Børn og unge, som starter med en 0,25 mg kapsel om dagen, og som senere når op på en stabil kropsvægt over 40 kg, vil få besked fra lægen om at skifte til én 0,5 mg kapsel om dagen. I dette tilfælde, anbefales det at gentage observationsperioden for første dosis.

Fingolimod Mylan fås kun som 0,5 mg hårde kapsler, som ikke er egnede til børn og unge med en kropsvægt på eller under 40 kg.

Der fås andre lægemidler med fingolimod i styrken 0,25 mg.

Spørg din læge eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis må ikke overskrides.

Fingolimod Mylan skal tages gennem munden.

Tag Fingolimod Mylan en gang dagligt sammen med et glas vand. Kapslerne skal altid synkes hele og må ikke åbnes. Dette lægemiddel kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du tager Fingolimod Mylan på samme tidspunkt hver dag, vil du lettere kunne huske, hvornår du skal tage din medicin.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage dette lægemiddel, skal du tale med din læge eller apoteket.

#### **Hvis du har taget for meget Fingolimod Mylan**

Hvis du har taget for mange kapsler, skal du straks kontakte din læge.

#### **Hvis du har glemt at tage Fingolimod Mylan**

Hvis du har taget dette lægemiddel i mindre end én måned, og du glemmer at tage én dosis en hel dag, skal du kontakte din læge, før du tager næste dosis. Din læge kan beslutte at holde dig under observation, når du tager næste dosis.

Hvis du har taget Fingolimod Mylan i mindst én måned og har glemt at tage medicinen i mere end 2 uger, skal du kontakte din læge, før du tager næste dosis. Din læge kan beslutte at holde dig under observation, når du tager næste dosis. Hvis du har glemt at tage medicinen i op til 2 uger, kan du dog tage den næste dosis efter planen.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Fingolimod Mylan**

Du må ikke stoppe med at tage dette lægemiddel eller ændre din dosis uden at tale med din læge først.

Fingolimod Mylan vil være i kroppen i op til 2 måneder efter, at du er holdt op med at tage det. Antallet af hvide blodlegemer (lymfocytallet) kan også stadig være lavt i denne periode, og de bivirkninger, der er beskrevet i denne indlægsseddel, kan stadig forekomme. Hvis du holder op med at tage dette lægemiddel, skal du måske vente 6-8 uger inden, du kan starte på en ny MS-behandling.

Hvis du bliver nødt til at genstarte med Fingolimod Mylan mere end 2 uger efter, at du er stoppet, kan den virkning på hjerterefrekvensen, der normalt ses i starten af behandlingen, forekomme igen, og det er nødvendigt, at du bliver overvåget på hospitalsafdelingen i forbindelse med genstart af behandlingen. Efter en behandlingspause på mere end to uger må du ikke genstarte med dette lægemiddel uden at have søgt rådgivning hos din læge.

Din læge vil beslutte, om og hvordan du skal overvåges, efter at du er stoppet med Fingolimod Mylan. Fortæl det med det samme til din læge, hvis du synes, at din MS er forværret efter, at du er stoppet med behandlingen. Dette kan være alvorligt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være eller blive alvorlige:

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Hoste med slim, ubehag i brystet, feber (tegn på lungesygdom)
- Herpes-virusinfektion (helvedesild eller herpes zoster) med symptomer, som fx vabler, svie, kløe eller smerter i huden, typisk på overkroppen eller i ansigtet. Andre symptomer kan være feber og svaghed i de tidlige stadier af infektionen, efterfulgt af følelsesløshed, kløe eller røde pletter med kraftig smerte

- Langsom puls (bradykardi), uregelmæssig hjerterytme
- En type hudkræft, der kaldes basalcellekarcinom (BCC), som ofte viser sig som perleformede knuder, men som også kan have andre former
- Depression og angst forekommer med øget hyppighed hos patienter med multipel sklerose og er også blevet rapporteret for pædiatriske patienter behandlet med fingolimod
- Vægttab

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lungebetændelse med symptomer som feber, hoste, åndedrætsbesvær
- Makulaødem (hævelse i det centrale syns område på retina bag i øjet) med symptomer som skygger eller en blind plet midt i synsfeltet, sløret syn, problemer med at se farver eller detaljer
- Nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker
- Malignt melanom (en type hudkræft, som normalt opstår fra et usædvanligt modermærke). Mulige tegn på melanom omfatter modermærker, der kan ændre størrelse, form, højde eller farve over tid, eller nye modermærker. Modermærkerne kan klø, bløde eller danne sår
- Kramper, krampeanfald (ses oftere hos børn og unge end hos voksne)

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- En tilstand, som kaldes posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES). Symptomerne kan inkludere pludseligt opstået kraftig hovedpine, forvirring, kramper og/eller synsforstyrrelser
- Lymfom (en kræfttype, som påvirker lymfesystemet)
- Pladecellekarcinom: en type hudkræft, der kan fremstå som en fast, rød knude, et sår med skorpe eller et nyt sår på et eksisterende ar

**Meget sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- Unormalt elektrokardiogram (T-takinversion)
- Tumor i forbindelse med en infektion med humant herpesvirus 8 (Kaposi sarkom)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Allergiske reaktioner, herunder symptomer på udslæt eller kløende nældefeber, hævelse af læber, tunge eller ansigt, som oftest forekommer den dag du starter behandling med Fingolimod Mylan
- Tegn på leversygdom (herunder leversvigt), såsom gulfarvning af din hud eller det hvide i dine øjne (gulsot), kvalme eller opkastning, smerter i højre side af maven, mørk urin (brunfarvet), mindre sultfølelse end normalt, træthed og unormale leverfunktionsprøver. I meget få tilfælde kan leversvigt føre til levertransplantation
- Risiko for en sjælden hjernebetændelse kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomerne på PML kan minde om tilbagefald af multipel sklerose. Der kan også optræde symptomer, som du ikke selv lægger mærke til, som f.eks. humørændringer og ændret adfærd, hukommelsesbesvær og problemer med at tale og kommunikere med andre. Det kan være nødvendigt, at din læge undersøger dig nærmere for at udelukke PML. Hvis du synes, at din multiple sklerose bliver værre, eller hvis du eller nogen, som er tæt på dig, bemærker nye eller usædvanlige symptomer, er det meget vigtigt, at du taler med din læge hurtigst muligt
- Kryptokokinfektioner (en type svampeinfektion), herunder kryptokokmeningitis med symptomer som hovedpine ledsaget af nakkestivhed, følsomhed over for lys, kvalme og/eller forvirring
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft). Mulige tegn på Merkelcellekarcinom omfatter kødfarvet eller blålig-rød, ikke-ømt knude, ofte på ansigt, hoved eller hals. Merkelcellekarcinom kan også vise sig som en hård ikke-ømt knude eller masse. Langvarig udsættelse for sol og et svagt immunsystem kan påvirke risikoen for udvikling af Merkelcellekarcinom
- Efter behandlingsophør med Fingolimod Mylan kan symptomer på MS komme tilbage og måske blive værre, end de var før eller under behandling.
- Autoimmun form for blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer), hvor røde blodlegemer bliver ødelagt (autoimmun hæmolytisk anæmi).

Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, **skal du straks fortælle det til din læge.**

#### Andre bivirkninger

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Infektion fra influenzavirus med symptomer som træthed, kuldegysninger, ondt i halsen, led- og muskelsmerter, feber
- Følelse af tryk eller smerte i kinder og pande (bihulebetændelse)
- Hovedpine
- Diarré
- Rygsmerter
- Forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodprøver
- Hoste

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Ringorm, en svampeinfektion i hud (tinea versicolor)
- Svimmelhed
- Kraftig hovedpine, ofte ledsaget af kvalme, opkastning og lysfølsomhed (migræne)
- Lavt antal hvide blodlegemer (lymfocytter, leukocytter)
- Svaghed
- Kløende, rødt, sviende udslæt (eksem)
- Kløe
- Forhøjet niveau af fedt (triglycerider) i blodet
- Hårtab
- Stakåndethed
- Depression
- Sløret syn (se også afsnittet om makulaødem under "Nogle bivirkninger kan være eller blive alvorlige")
- Hypertension (Fingolimod Mylan kan forårsage en let forhøjelse af blodtrykket)
- Muskelsmerter
- Ledsmerter

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lavt niveau af visse hvide blodlegemer (neutrofiler)
- Sænket stemningsleje
- Kvalme

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Kræft i lymfesystemet (lymfom)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Perifer hævelse

Hvis nogen af disse bivirkninger bliver alvorlige, **skal du fortælle det til din læge.**

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien/holderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Fingolimod Mylan indeholder:

- Aktivt stof: fingolimod. Hver kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Kapselindhold: calciumhydrogenphosphatdihydrat, glycin, kolloidt, vandfrit silica samt magnesiumstearat.
  - Kapselskal: gelatine, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172) og rød jernoxid (E 172).
  - Blæk: shellak (E 904), propylenglycol (E 1520), sort jernoxid (E 172) samt kaliumhydroxid.

### Udseende og pakningsstørrelser

En hård kapsel med brunorange uigennemsigtig overdel og hvid uigennemsigtig hoveddel med påtrykt "MYLAN" over "FD 0.5" med sort blæk på både overdel og hoveddel.

Fingolimod Mylan 0,5 mg-kapsler fås i:

Blisterpakninger med 28, 30, 84 eller 98 hårde kapsler

Multipakninger med 3 kartoner, som hver indeholder 28 hårde kapsler

Kalenderpakninger med 28 eller 84 hårde kapsler

Enkeltdosisblisterpakninger med 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 hårde kapsler

Beholdere med 90 eller 100 hårde kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

### Fremstillere

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komarom, H-2900, Ungarn

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Höhe, Hessen, 61352, Tyskland.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

#### България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

#### Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

+353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret****Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.