

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fingolimod Zentiva 0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 0,5 mg kapsel inneholder 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

Hvitt til off-white frittflytende, granulært pulver fylt i kapsel størrelse „3“ (15,8 ± 0,4 mm) med lysegul ugjennomsiktig topp og hvit ugjennomsiktig bunn.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fingolimod Zentiva er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapserende-remitterende multipel sklerose til de følgende gruppene av voksne pasienter og pediatriske pasienter fra 10 års alder og over:

- pasienter med svært aktiv sykdom til tross for fullstendig og adekvat behandling med minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel (for unntak og informasjon om utvaskingsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1) eller
- pasienter med raskt utviklende alvorlig relapserende-remitterende multipel sklerose, definert ved 2 eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med 1 eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal igangsettes og følges opp av en lege med erfaring innenfor multipel sklerose.

Dosering

Hos voksne er anbefalt dose av Fingolimod Zentiva en 0,5 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.

Hos pediatriske pasienter (10 år og over) er den anbefalte dosen avhengig av kroppsvekt:

- Pediatriske pasienter med kroppsvekt > 40 kg: en 0,5 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.
- Pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg: 0,25 mg tatt oralt én gang daglig.

Ettersom Fingolimod Zentiva kun er tilgjengelig som 0,5 mg kapsler, er det ikke egnet for bruk hos pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg. Andre egnede formuleringer er tilgjengelige.

Pediatriske pasienter som starter med 0,25 mg kapsler og senere når en stabil kroppsvekt på over 40 kg skal bytte til 0,5 mg kapsler. Ved bytte fra daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales det å gjenta samme overvåkning av første dose som ved behandlingsoppstart.

Samme overvåkning av første dose som ved behandlingsoppstart anbefales når behandlingen avbrytes i:

- 1 dag eller mer i løpet av de 2 første ukene med behandling.
- mer enn 7 dager i løpet av 3. og 4. uke med behandling.
- mer enn 2 uker etter 1 måned med behandling.

Dersom behandlingen avbrytes i en kortere periode enn angitt over, bør behandlingen fortsettes med neste dose som planlagt (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Fingolimod Zentiva bør brukes med forsiktighet hos pasienter fra 65 år og oppover på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I de pivotale multippel sklerose-studiene ble ikke Fingolimod Zentiva undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på kliniske farmakologistudier er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Fingolimod Zentiva må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3). Selv om det ikke er nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, bør det utvises forsiktighet ved oppstart av behandling hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fingolimod hos barn i alderen under 10 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Tilgjengelige data hos barn mellom 10 – 12 år er svært begrenset (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oralt bruk.

Fingolimod Zentiva kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Kapslene skal alltid svelges hele, uten at de åpnes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Immunsviktsyndrom.
- Pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkludert pasienter med unormalt immunforsvar (inkludert de som får immunosuppressiv behandling eller de med nedsatt immunforsvar på grunn av tidligere behandling).
- Mistenkt eller bekreftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4).
- Alvorlige aktive infeksjoner, aktive kroniske infeksjoner (hepatitt, tuberkulose).
- Aktive maligniteter.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).
- Pasienter som i de foregående 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, hjerneslag/transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt (krever inneliggende pasientbehandling) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hjertesvikt (se pkt. 4.4).
- Pasienter med alvorlige hjertearytmier som krever antiarytmisk behandling med klasse Ia eller klasse III antiarytmiske legemidler (se pkt. 4.4).
- Pasienter med andregrads Mobitz type II atrioventrikulær (AV)-blokk eller tredjegrads AV-blokk eller syk sinus syndrom, hvis de ikke har pacemaker (se pkt. 4.4).
- Pasienter med QTc-intervall \geq 500 ms (se pkt. 4.4).
- Under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bradyarytmi

Oppstart av behandling fører til forbigående reduksjon av hjerterefrekvensen og kan også være forbundet med forsinket atrioventrikulær overledning, inkludert forekomst av isolerte rapporter av forbigående, spontant opphørende komplett AV-blokk (se pkt. 4.8 og 5.1).

Etter første dose starter reduksjon i hjerterefrekvensen innen én time, og er maksimal innen 6 timer. Denne effekten etter dosering vedvarer de påfølgende dagene, men vanligvis i en mildere grad, og minsker vanligvis i løpet av de neste ukene. Ved vedvarende behandling går gjennomsnittlig hjerterefrekvens tilbake mot baseline innen 1 måned. Det kan imidlertid være enkelte pasienter som ikke går tilbake til baseline hjerterefrekvens ved slutten av den første måneden. Ledningsforstyrrelser var typisk forbigående og asymptomatiske. De trengte vanligvis ikke behandling og opphørte i løpet av de første 24 timene med behandling. Hvis nødvendig kan reduksjon i hjerterefrekvens som er induisert av fingolimod, reverseres med parenterale doser atropin eller isoprenalin.

Alle pasienter bør få utført EKG og blodtrykksmåling før og 6 timer etter første dose med fingolimod. Alle pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på bradykardi i en periode på 6 timer, med måling av hjerterefrekvens og blodtrykk hver time. Kontinuerlig (sanntid) EKG-overvåkning under denne 6-timersperioden er anbefalt.

Når pasienter bytter fra en daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales de samme forholdsreglene som ved første dose.

Dersom bradyarytmirelaterte symptomer oppstår etter dosering, bør nødvendige kliniske tiltak igangsettes og overvåkning fortsette inntil symptomene har opphørt. Dersom en pasient krever farmakologisk intervensjon under overvåkingen av den første dosen, bør overvåkingen fortsette over natten på egnet helseinstitusjon og overvåkingen av første dose bør gjentas etter den andre dosen med fingolimod.

Dersom hjerterefrekvensen ved 6 timer er den laveste siden første dose ble gitt (tyder på at den maksimale farmakodynamiske effekten på hjertet kanskje ennå ikke har inntrått), bør overvåkning forlenges med minst 2 timer og inntil hjerterefrekvensen øker igjen. I tillegg, dersom hjerterefrekvensen etter 6 timer er < 45 slag per minutt (bpm) hos voksne, < 55 bpm hos pediatrike pasienter fra 12 år og over, eller < 60 bpm hos pediatrike pasienter fra 10 år til under 12 år, eller EKG viser nyoppstått andregrads eller høyere grads AV-blokk eller et QTc-intervall ≥ 500 ms, bør forlenget overvåkning (minst overvåkning over natten) gjennomføres, og inntil symptomene opphører. Forekomst av tredjegrads AV-blokk på ethvert tidspunkt, bør også medføre forlenget overvåkning (minst overvåkning over natten).

Effektene på hjerterefrekvens og atrioventrikulær overledning kan komme tilbake ved gjenopptak av behandling med fingolimod, avhengig av varigheten av avbruddet og hvor lenge det er siden oppstart av behandling med fingolimod. Samme overvåkning av første dose som ved oppstart av behandling anbefales når behandlingen avbrytes (se pkt. 4.2). Svært sjeldne tilfeller av T-bølgeinversjon har vært rapportert hos voksne pasienter behandlet med fingolimod. Ved tilfeller av T-bølgeinversjon bør forskriver forsikre seg om at pasienten ikke samtidig har tegn eller symptomer på myokardiskemi. Dersom myokardiskemi mistenkes anbefales det å rådføre seg med en kardiolog.

På grunn av risiko for alvorlige rytmeforstyrrelser eller signifikant bradykardi, bør fingolimod ikke brukes hos pasienter med sinoatrialt blokk, tidligere symptomatisk bradykardi, gjentagende synkoper eller hjerrestans, eller hos pasienter med signifikant QT-forlengelse (QTc > 470 ms [voksne kvinner], QTc > 460 ms [pediatrike jenter] eller > 450 ms [pediatrike og voksne menn]), ukontrollert hypertensjon eller alvorlig søvnapné (se pkt. 4.3). Hos disse pasientene bør behandling med fingolimod bare vurderes dersom den forventede nytteverdien er større enn den potensielle risikoen, og råd søkes fra en kardiolog før oppstart av behandlingen for å avgjøre hva slags overvåkning som er best egnet. Overvåkning minst over natten anbefales ved behandlingsstart (se pkt. 4.5).

Fingolimod har ikke blitt undersøkt hos pasienter med arytmier som krever behandling med klasse Ia (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmiske legemidler. Klasse Ia og klasse III antiarytmiske legemidler har vært forbundet med tilfeller av torsades de pointes hos pasienter med bradykardi (se pkt. 4.3).

Erfaring med fingolimod er begrenset hos pasienter som får samtidig behandling med betablokkere, kalsiumkanalblokkere som reduserer hjertefrekvensen (f.eks. verapamil eller diltiazem) eller andre substanser som kan redusere hjertefrekvensen (f.eks. ivabradin, digoksin, antikolinesterasemidler eller pilokarpin). Siden oppstart av fingolimodbehandling også er forbundet med reduksjon i hjertefrekvensen (se pkt. 4.8, «Bradyarytmi»), kan samtidig bruk av disse substansene under oppstart med fingolimod være assosiert med alvorlig bradykardi og hjerteblokk. På grunn av tilleggseffekten fingolimod kan ha på hjertefrekvensen bør ikke fingolimodbehandling startes opp hos pasienter som behandles med disse substansene (se pkt. 4.5). Hos disse pasientene bør behandling med fingolimod bare vurderes hvis den forventede nytteverdien er større enn den potensielle risikoen. Hvis fingolimodbehandling vurderes bør råd fra en kardiolog søkes vedrørende bytte til legemidler som ikke senker hjertefrekvensen, før behandlingen startes. Dersom hjertefrekvenssenkende legemidler ikke kan seponeres, bør det søkes råd fra kardiolog for å avgjøre egnet overvåkning av første dose. Overvåkning minst over natten anbefales (se pkt. 4.5).

QT-intervall

I en omfattende studie av QT-intervall ved steady state med fingolimod-doser på 1,25 eller 2,5 mg, samtidig som en negativ kronotrop effekt av fingolimod fremdeles var tilstede gav fingolimod forlenget QTcI, med en øvre grense på 90 % KI \leq 13,0 ms. Dose-respons eller eksponerings-respons er ikke relatert til fingolimod og QTcI-forlengelse. Det er ingen konsistente tegn på økt forekomst av ekstremavvik for QTcI knyttet til fingolimodbehandling, verken absolutt eller endring fra baseline.

Den kliniske betydningen av dette funnet er ukjent. I studier på multippel sklerose er det ikke observert klinisk relevante effekter på forlengelse av QTc-intervall, men pasienter med risiko for QT-forlengelse var ikke inkludert i kliniske studier.

Legemidler som kan forlenge QTc-intervallet bør unngås hos pasienter med relevante risikofaktorer, f.eks. hypokalemi eller medfødt QT-forlengelse.

Immunsuppressive effekter

Fingolimod har en immunsuppressiv effekt som predisponerer pasienter for en infeksjonsrisiko, inkludert opportunistiske infeksjoner som kan være dødelige og øker risikoen for utvikling av lymfomer og andre maligniteter, særlig i huden. Leger skal overvåke pasienter nøye, spesielt de med samtidige tilstander eller kjente faktorer, som for eksempel tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis det er en mistenkt risiko, bør legen vurdere i hvert enkelt tilfelle om behandlingen bør avbrytes (se også pkt. 4.4 "Infeksjoner" og "Kutane maligniteter" og pkt. 4.8 "Lymfomer").

Infeksjoner

En viktig farmakodynamisk effekt av fingolimod er en doseavhengig reduksjon av perifert antall lymfocytter til 20-30 % av baseline-verdier. Grunnen til dette er den reversible tilbakeholdelsen av lymfocytter i lymfevev (se pkt. 5.1)

Før oppstart med fingolimod bør nylig (dvs. innen 6 måneder eller etter avslutning av tidligere behandling) hematologisk status (fullstendig blodcelletelling) være tilgjengelig. Periodiske vurderinger av hematologisk status er også anbefalt under behandling, 3 måneder etter behandlingsstart og deretter minst én gang hvert år, og i tilfeller med tegn til infeksjon. Bekreftet absolutt antall lymfocytter $< 0,2 \times 10^9/l$, bør føre til seponering inntil bedring, fordi fingolimodbehandling i kliniske studier ble seponert hos pasienter med absolutt antall lymfocytter $< 0,2 \times 10^9/l$.

Oppstart av behandling med fingolimod bør utsettes hos pasienter med en alvorlig aktiv infeksjon inntil bedring.

Fingolimods effekt på immunsystemet kan øke risikoen for infeksjoner, inkludert opportunistiske

infeksjoner (se pkt. 4.8). Effektive diagnostiske og terapeutiske strategier bør benyttes hos pasienter med symptomer på infeksjon mens de er under behandling. Ved vurdering av en pasient med en mistenkt infeksjon som kan være alvorlig, bør henvisning til en lege med erfaring i behandling av infeksjoner vurderes. Under behandling bør pasienter som får fingolimod, anmodes om å rapportere symptomer på infeksjon til legen sin umiddelbart.

Seponering av fingolimod bør vurderes dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon og nytte/risikoforholdet bør vurderes før behandlingen gjenopptas.

Eliminasjon av fingolimod etter avsluttet behandling kan ta opptil 2 måneder og overvåking av infeksjoner bør derfor fortsette i denne perioden. Pasienter bør anmodes om å rapportere symptomer på infeksjoner opptil 2 måneder etter seponering av fingolimod.

Herpesvirusinfeksjon

Det har forekommet alvorlige, livstruende og noen ganger fatale tilfeller av encefalitt, meningitt eller meningoencefalitt forårsaket av herpes simplex- og varicella zoster-virus med fingolimod når som helst under behandlingen. Dersom herpesencefalitt, -meningitt eller –meningoencefalitt forekommer, bør fingolimod seponeres og egnet behandling for den respektive infeksjonen administreres.

Pasienter må vurderes for sin immunitet mot varicella (vannkopper) før oppstart av behandling med fingolimod. Det anbefales at pasienter uten en historikk med vannkopper bekreftet av helsepersonell eller dokumentert fullført vaksinasjon mot varicella gjennomgår antistofftesting for varicella zoster-virus (VZV) før behandling med fingolimod igangsettes. En full varicellavaksinasjon for antistoffnegative pasienter anbefales før oppstart av behandling med fingolimod (se pkt 4.8). Oppstart av behandling med fingolimod bør utsettes i 1 måned for at vaksineringsen skal ha full effekt.

Kryptokokkmeningitt

Tilfeller av kryptokokkmeningitt (en soppinfeksjon), som kan være dødelig, har vært rapportert etter markedsføring etter ca. 2-3 års behandling, men en eksakt sammenheng med varigheten av behandling er ukjent (se pkt. 4.8). Pasienter med symptomer og tegn i overensstemmelse med kryptokokkmeningitt (f.eks. hodepine etterfulgt av mentale endringer slik som forvirring, hallusinasjoner, og/eller personlighetsforandringer) bør innen kort tid undersøkes diagnostisk. Dersom kryptokokkmeningitt blir diagnostisert, bør fingolimod seponeres og egnet behandling startes opp. En tverrfaglig konsultasjon (dvs. med infeksjonsspesialist) bør gjennomføres, dersom det er aktuelt å starte opp behandling med fingolimod igjen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

PML er rapportert ved behandling med fingolimod etter markedsføring (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham virus (JCV), som kan være dødelig eller føre til alvorlig funksjonshemming. Hovedandelen av PML-tilfeller har forekommet etter 2 eller flere år med behandling med fingolimod. Andre potensielle risikofaktorer for PML, i tillegg til eksponeringsvarigheten for fingolimod, inkluderer tidligere behandling med immunsuppressiver eller immunmodulatorer, og/eller alvorlig lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9/l$). Pasienter med økt risiko bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer på PML. PML kan kun oppstå i nærvær av en JCV-infeksjon. Hvis det er gjennomført testing for JCV, bør det tas i betraktning at påvirkningen av lymfopeni på nøyaktigheten av anti-JCV-antistofftesting ikke har blitt undersøkt hos pasienter behandlet med fingolimod. En negativ anti-JCV-antistofftest utelukker ikke muligheten for en JCV-infeksjon senere. Før oppstart av behandlingen med fingolimod, bør et MR-bilde ved baseline være tilgjengelig (vanligvis innen 3 måneder) som referanse. Under rutinemessige MR-undersøkelser (i henhold til nasjonale og lokale anbefalinger), bør leger være oppmerksomme på lesjoner som kan tyde på PML. MR-funn kan være til stede før kliniske tegn eller symptomer. Årlige MR-undersøkelser kan inngå som en del av økt overvåking særlig hos pasienter med økt risiko for PML. Tilfeller av asymptomatisk PML, basert på MR-funn og positiv DNA-JCV i cerebrospinalvæsken, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med fingolimod. Hvis PML mistenkes, bør MR umiddelbart utføres som diagnostisering og behandlingen med fingolimod bør utsettes inntil PML er utelukket. Hvis PML bekreftes, må behandling med fingolimod seponeres permanent (se også pkt. 4.3).

Inflammatorisk immunrekonstitusjonssyndrom (IRIS) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med sfinfosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulatorer, inkludert fingolimod, som utviklet PML og deretter avbrøt behandlingen. IRIS viser seg som en klinisk forverring i pasientens tilstand som kan gå raskt, føre til alvorlige nevrologiske komplikasjoner eller død, og er ofte assosiert med karakteristiske endringer på MR. Hos pasienter med PML inntraff IRIS som oftest noen uker til måneder etter avbrutt behandling med S1P-reseptormodulator. Overvåkning for utvikling av IRIS og hensiktsmessig behandling av den tilknyttede inflammasjonen bør foretas.

Humant papillomavirus (HPV)-infeksjon

Humant papillomavirus (HPV)-infeksjon, inkludert papilloma, dysplasi, vorter og HPV-relatert kreft, er rapportert ved behandling med fingolimod etter markedsføring (se pkt. 4.8). Som følge av de immunsuppressive egenskapene til fingolimod, bør vaksinasjon mot HPV vurderes før behandlingsstart med fingolimod, tatt i betraktning vaksinasjonsanbefalinger. Kreftscreening, inkludert Pap-test, anbefales i henhold til standardprosedyre.

Makulaødem

Makulaødem med eller uten synlige symptomer er rapportert hos 0,5 % av pasientene behandlet med fingolimod 0,5 mg. Dette oppstod hovedsakelig i løpet av de første 3-4 månedene med behandling (se pkt. 4.8). En oftalmologisk vurdering er derfor anbefalt 3-4 måneder etter behandlingsstart. Dersom pasientene rapporterer synsforstyrrelser under behandling, bør evaluering av fundus, inkludert makula, utføres.

Pasienter som tidligere har hatt uveitt og pasienter med diabetes mellitus har økt risiko for makulaødem (se pkt. 4.8). Fingolimod har ikke blitt undersøkt hos multippel sklerose-pasienter som samtidig har diabetes mellitus. Det anbefales at multippel sklerose-pasienter med diabetes mellitus eller tidligere uveitt gjennomgår en oftalmologisk evaluering før behandlingsstart og følges opp med evalueringer mens de får behandling.

Fortsettelse av behandling med fingolimod hos pasienter med makulaødem har ikke blitt evaluert. Det anbefales at fingolimod seponeres dersom en pasient utvikler makulaødem. Avgjørelsen om behandling med fingolimod bør gjenoppstartes etter bedring av makulaødem må vurderes utifra nytte og risiko for den individuelle pasient.

Leverskade

Økte leverenzymmer, spesielt alanin aminotransaminase (ALAT) men også gamma-glutamyltransferase (GGT) og aspartat transaminase (ASAT) er rapportert hos pasienter med multippel sklerose behandlet med fingolimod. Noen tilfeller av akutt leversvikt som krevde levertransplantasjon, og klinisk signifikant leverskade har også blitt rapportert. Tegn på leverskade, inkludert markant økte leverenzymmer i serum og økt totalbilirubin, har forekommet så tidlig som ti dager etter første dose og har også blitt rapportert etter langvarig bruk. I kliniske studier forekom en 3 ganger eller større økning i øvre normalgrense (ULN) av ALAT hos 8,0 % av de voksne pasientene behandlet med fingolimod 0,5 mg sammenlignet med 1,9 % hos placebopasientene. 5 ganger økning i ULN oppstod hos 1,8 % av pasientene på fingolimod og 0,9 % av pasientene på placebo. Fingolimod ble i kliniske studier seponert dersom økningen oversteg 5 ganger ULN. Tilbakefall av økninger i levertransaminaser skjedde ved gjenoppstart hos noen pasienter. Dette underbygger en forbindelse til fingolimod. I kliniske studier oppstod transaminaseøkningene når som helst i løpet av behandlingen, selv om hovedandelen oppstod i løpet av de første 12 månedene. Serum transaminasenivåer gikk tilbake til normalt innen ca. 2 måneder etter seponering av fingolimod.

Fingolimod har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig pre-eksisterende leverskade (Child-Pugh klasse C) og bør ikke brukes hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

På grunn av fingolimods immunsuppressive egenskaper bør oppstart av behandling utsettes hos pasienter med aktiv viral hepatitt, inntil bedring.

Nylige (dvs. innen siste 6 måneder) transaminase- og bilirubinnivåer bør være tilgjengelige før oppstart av behandling. I fravær av kliniske symptomer bør levertransaminaser og serumbilirubin

monitoreres ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling og periodevis deretter inntil 2 måneder etter seponering av Gilenya. I fravær av kliniske symptomer, dersom levertransaminaser er over 3, men under 5 ganger ULN uten økning i serumbilirubin, bør hyppigere overvåkning igangsettes, inkludert måling av serumbilirubin og alkalisk fosfatase (ALP) for å bestemme om ytterligere økninger forekommer og for å bestemme om en alternativ etiologi for leverdysfunksjon er til stede. Dersom levertransaminaser stiger over 5 ganger ULN bør hyppigere overvåkning igangsettes, inkludert serumbilirubin og alkalisk fosfatase (ALP) målinger. Ved gjentatt bekreftelse av levertransaminaser over 5 ganger ULN, eller minst 3 ganger ULN ledsaget av enhver økning av serumbilirubin, bør fingolimod seponeres. Levermonitorering bør fortsettes. Dersom serumnivåene går tilbake til normalt (inkludert dersom en alternativ årsak til leverdysfunksjonen oppdages), kan fingolimod startes opp igjen basert på en grundig nytte-risiko-vurdering av pasienten.

Hos pasienter som utvikler symptomer på leverdysfunksjon, som uforklarlig kvalme, oppkast, magesmerter, fatigue, anoreksi, eller gulsott og/eller mørk urin, bør leverenzymene og bilirubin sjekkes raskt og behandlingen seponeres dersom signifikant leverskade bekreftes. Behandlingen bør ikke fortsettes med mindre en plausibel alternativ etiologi for tegn og symptomer på leverskade kan fastslås.

Selv om det ikke foreligger etablerte data om at pasienter med tidligere leversykdom har økt risiko for å utvikle forhøyede leverfunksjonstester når de tar fingolimod, bør forsiktighet utvises ved bruk av fingolimod hos pasienter med tidligere signifikant leversykdom.

Blodtrykkseffekter

Pasienter med hypertensjon som ikke var kontrollert med medisinering, ble ekskludert fra deltagelse i kliniske studier før markedsføring, og spesiell forsiktighet er indisert dersom pasienter med ukontrollert hypertensjon behandles med fingolimod.

I kliniske MS-studier hadde pasienter som ble behandlet med fingolimod 0,5 mg, en gjennomsnittlig økning på ca. 3 mmHg i systolisk trykk, og ca. 1 mmHg i diastolisk trykk, først påvist ca. 1 måned etter behandlingsstart og vedvarende ved fortsatt behandling. I den 2-årige placebokontrollerte studien ble hypertensjon rapportert som en bivirkning hos 6,5 % av pasientene på fingolimod 0,5 mg og hos 3,3 % av pasientene på placebo. Derfor bør blodtrykk monitoreres jevnlig under behandling.

Respirasjonseffekter

Mindre doseavhengige reduksjoner i verdier for forsert ekspiratorisk volum (FEV1) og diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) som startet ved måned 1 og forble stabil etter det, ble observert ved fingolimod-behandling. Fingolimod bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig luftveissykdom, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesykdom (se pkt. 4.8).

Posterior reversibelt encefalopati syndrom

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES) er rapportert ved 0,5 mg dosen i kliniske studier og etter markedsføring (se pkt. 4.8). Rapporterte symptomer inkluderte plutselig sterk hodepine, kvalme, oppkast, endret mental status, synsforstyrrelser og anfall. Symptomer på PRES er vanligvis reversible, men kan utvikle seg til iskemisk slag eller hjerneblødning. Forsinkelse i diagnostisering og behandling kan føre til varige nevrologiske følgesykdommer. Hvis PRES mistenkes, bør fingolimod seponeres.

Tidligere behandling med immunsuppressiver eller immunmodulatorer

Ingen studier har vært utført for å undersøke effekt og sikkerhet av fingolimod når pasienter bytter fra behandling med teriflunomid, dimetylfumarat eller alemtuzumab til fingolimod. Når pasienter bytter fra en annen sykdomsmodifiserende behandling til fingolimod, må eliminasjonshalveringstid og virkningsmekanisme til den andre behandlingen vurderes for å unngå en immunologisk tilleggseffekt samtidig som at risikoen for reaktivering av sykdommen må minimaliseres. Kontroll av hematologisk status anbefales før oppstart av fingolimod for å sikre at immunologiske effekter av den foregående behandlingen (f.eks. cytopeni) har opphørt.

Generelt kan fingolimod startes opp umiddelbart etter avslutning av interferon eller glatirameracetat.

For dimetylfumarat, bør utvaskingsperioden være lang nok til at hematologisk status normaliseres før behandling med fingolimod startes opp.

På grunn av den lange eliminasjonshalveringstiden til natalizumab tar eliminasjonen vanligvis opptil 2-3 måneder etter seponering. Teriflunomid elimineres også langsomt fra plasma. Uten en akselerert eliminasjonsprosedyre, kan clearance av teriflunomid fra plasma ta fra flere måneder opptil 2 år. En akselerert eliminasjonsprosedyre som beskrevet i preparatomtalen til teriflunomid anbefales. Alternativt, bør utvaskingsperioden ikke være kortere enn 3,5 måneder. Forsiktighet i forhold til potensielle samtidige immunologiske effekter må utvises når pasienter bytter fra natalizumab eller teriflunomid til fingolimod.

Alemtuzumab har utpregede og langvarige immunosuppressive effekter. Siden den faktiske varigheten av disse effektene er ukjent, anbefales ikke oppstart av behandling med fingolimod etter alemtuzumab dersom ikke nytten av en slik behandling klart overveier risikoen for den individuelle pasient.

En avgjørelse om samtidig behandling med kortikosteroider over lengre tid bør tas etter nøye vurdering.

Samtidig administrering av potente CYP450-induktorer

Kombinasjonen av fingolimod og potente CYP450-induktorer bør brukes med forsiktighet. Samtidig bruk av johannesurt anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Maligniteter

Kutane maligniteter

Basalcellekarsinom og andre kutane neoplasmer, inkludert malignt melanom, plateepitelkarsinom, Kaposis sarkom og Merkel cellekarsinom har vært rapportert hos pasienter behandlet med fingolimod (se pkt. 4.8). Det oppfordres til å være oppmerksom på hudlesjoner og en hudundersøkelse er anbefalt etter oppstart, og deretter hver 6. til 12. måned med hensyn til klinisk skjønn. Pasienten bør henvises til en hudlege dersom mistenkelige lesjoner oppdages.

Siden det er en potensiell risiko for malignt hudvekst, bør pasienter som behandles med fingolimod være advart mot eksponering for sollys uten beskyttelse. Disse pasientene bør ikke motta samtidig behandling med fototerapi med UV-B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.

Lymfom

Tilfeller av lymfom har forekommet i kliniske studier og etter markedsføring (se pkt. 4.8). De rapporterte tilfellene var heterogene av natur, med hovedsakelig non-Hodgkins lymfom, inkludert B- og T-cellelymfom. Tilfeller av kutant T-cellelymfom (mycosis fungoides) har blitt observert. Et fatalt tilfelle av Epstein-Barr-virus (EBV)-positiv B-cellelymfom har også blitt observert. Dersom lymfom mistenkes, skal fingolimod seponeres.

Fertile kvinner

På grunn av risikoen for fosteret er bruk av fingolimod kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Før oppstart av behandling må fertile kvinner informeres om risikoen for fosteret, en negativ graviditetstest skal foreligge og sikker prevensjon skal brukes under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.3 og 4.6 og informasjonen i informasjonspakken til leger).

Tumefaktive lesjoner

Sjeldne tilfeller av tumefaktive lesjoner forbundet med MS-anfall har blitt rapportert etter markedsføring. Ved alvorlige anfall bør MR utføres for å utelukke tumefaktive lesjoner. Seponering av fingolimod bør i hvert enkelt tilfelle vurderes av legen, basert på individuell nytte og risiko.

Tilbakefall av sykdomsaktivitet etter avsluttet behandling med fingolimod

Etter markedsføring er alvorlig sykdomsforverring observert en sjelden gang hos enkelte pasienter som har stoppet med fingolimod. Dette har generelt blitt observert innen 12 uker etter avsluttet behandling med fingolimod, men har også blitt rapportert i opptil 24 uker etter avsluttet behandling

med fingolimod. Forsiktighet skal derfor utvises når behandling med fingolimod avsluttes. Dersom seponering av fingolimod er nødvendig, bør muligheten for tilbakefall av eksepsjonelt høy sykdomsaktivitet vurderes og pasienter bør monitoreres for relevante tegn og symptomer og passende behandling skal initieres etter behov (se "Avslutning av behandling" nedenfor).

Avslutning av behandling

Dersom det bestemmes at behandling med fingolimod skal avbrytes, er det, basert på halveringstiden, nødvendig med et 6-ukers intervall uten behandling for å fjerne fingolimod fra sirkulasjonen (se pkt. 5.2). Antall lymfocytter går progressivt tilbake til normalt nivå innen 1-2 måneder etter avsluttet behandling hos de fleste pasienter (se pkt. 5.1) selv om full gjenoppretting kan ta betydelig lengre tid hos enkelte pasienter. Oppstart av annen behandling i denne perioden vil resultere i samtidig eksponering for fingolimod. Bruk av immunsuppressiva rett etter avsluttet fingolimodbehandling kan føre til tilleggseffekter på immunsystemet og forsiktighet må derfor utvises.

Etter avbrutt behandling med fingolimod ved PML, anbefales det å overvåke pasienter for utvikling av inflammatorisk immunrekonstitusjonssyndrom (PML-IRIS) (se "Progressiv multifokal leukoencefalopati" over).

Forsiktighet bør også utvises når fingolimodbehandling avsluttes på grunn av risikoen for tilbakefall (se "Tilbakefall av sykdomsaktivitet etter avsluttet behandling med fingolimod" ovenfor) etter avsluttet behandling med fingolimod. Dersom seponering av fingolimod anses som nødvendig, bør pasientene følges opp i løpet av denne tiden for relevante tegn på mulig tilbakefall.

Interferens med serologisk testing

Siden fingolimod reduserer antall lymfocytter i blodet via redistribusjon til sekundære lymfoide organer, kan ikke antall lymfocytter i perifert blod benyttes til å bestemme status for undertyper av lymfocytter hos en pasient behandlet med Fingolimod Zentiva. Ved laborietester som involverer bruk av sirkulerende mononukleære celler, er større blodvolum nødvendig på grunn av reduksjon i antall sirkulerende lymfocytter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter ligner den hos voksne, og advarsler og forsiktighetsregler for voksne gjelder derfor også for pediatriske pasienter.

Følgende bør spesielt bemerkes ved forskrivning av fingolimod til pediatriske pasienter:

- Forsiktighetsregler bør følges ved den første doseringen (se "Bradyarytmi" over). De samme forsiktighetsreglene som for den første doseringen anbefales når pasienter bytter fra en daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg.
- I den kontrollerte pediatriske studien D2311 ble tilfeller av anfall, angst, nedstemthet og depresjon rapportert med en høyere forekomst hos pasienter behandlet med fingolimod, sammenlignet med pasienter behandlet med interferon beta-1a. Forsiktighet skal utvises hos denne subgruppen av populasjonen (se pkt. 4.8 "Pediatrik populasjon").
- Milde, isolerte økninger i bilirubin er sett hos pediatriske pasienter som får fingolimod.
- Før behandlingsstart med fingolimod, anbefales det at pediatriske pasienter fullfører all immunisering i samsvar med nåværende anbefalte retningslinjer for immunisering (se "Infeksjoner" over).
- Det er svært begrenset tilgjengelige data hos barn mellom 10-12 år, under 40 kg eller ved Tanner stadie < 2 (se pkt. 4.8 og 5.1). Forsiktighet skal utvises hos disse subgruppene som følge av svært begrenset tilgjengelig kunnskap fra den kliniske studien.
- Langtidssikkerhetsdata hos den pediatriske populasjonen er ikke tilgjengelig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antineoplastisk, immunmodulerende eller immunsuppressiv behandling

Antineoplastisk, immunmodulerende eller immunsuppressiv behandling bør ikke administreres samtidig på grunn av risiko for tilleggseffekter på immunsystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Forsiktighet bør også utvises når pasienter bytter fra langtidsvirkende behandlinger med immuneffekter, som natalizumab, teriflunomid eller mitoksantron (se pkt. 4.4). Samtidig behandling av anfall med en kort kortikosteroidkur ble i multippel sklerose-studier ikke forbundet med økt forekomst av infeksjoner.

Vaksinering

Under og opptil 2 måneder etter behandling med fingolimod kan vaksinering være mindre effektivt. Bruk av levende attenuerte vaksiner kan føre til risiko for infeksjoner og bør derfor unngås (se pkt. 4.4 og 4.8).

Bradykardi-induserende legemidler

Fingolimod har blitt undersøkt i kombinasjon med atenolol og diltiazem. Når fingolimod ble brukt sammen med atenolol i en interaksjonsstudie med friske frivillige, ble hjerterefrekvensen redusert med ytterligere 15 % ved oppstart av behandling med fingolimod, en effekt som ikke ses med diltiazem. Behandling med fingolimod bør ikke startes hos pasienter som får betablokkere eller andre legemidler som reduserer hjerterefrekvensen, slik som klasse Ia og III antiarytmika, kalsiumkanalblokkere (som verapamil eller diltiazem), ivabradin, digoksin, antikolinesteraser eller pilokarpin, på grunn av potensielle tilleggseffekter på hjerterefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis behandling med fingolimod vurderes hos disse pasientene bør råd fra en kardiolog søkes vedrørende bytte til legemidler som ikke senker hjerterefrekvensen eller hensiktsmessig monitorering ved behandlingsstart. Overvåkning minst over natten er anbefalt dersom hjerterefrekvenssenkende legemidler ikke kan seponeres.

Farmakokinetisk innvirkning på fingolimod av andre legemidler

Fingolimod metaboliseres hovedsakelig via CYP4F2. Andre enzymer som CYP3A4 kan også bidra til metabolismen, spesielt ved sterk CYP3A4-induksjon. Det forventes ikke at potente hemmere av transportproteiner påvirker fordelingen av fingolimod. Samtidig administrering av fingolimod og ketokonazol førte til en 1,7 ganger økning i fingolimod- og fingolimodfosfateksponering (AUC) ved hemming av CYP4F2. Forsiktighet bør utvises med legemidler som kan hemme CYP3A4 (proteasehemmere, azol-antimykotika, noen makrolider slik som klaritromycin eller telitromycin).

Samtidig administrering av 600 mg karbamazepin to ganger daglig ved steady state og en enkeltdose med 2 mg fingolimod reduserte AUC for fingolimod og metabolitten med omtrent 40 %. Andre sterke CYP3A4-enzyminduktorer, f.eks. rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz og johannesurt, kan redusere AUC for fingolimod og metabolitten i tilsvarende grad. Siden dette muligens kan redusere effekten, bør samtidig administrering av disse utføres med forsiktighet. Samtidig bruk av johannesurt anbefales imidlertid ikke (se pkt. 4.4.)

Farmakokinetisk innvirkning på andre legemidler av fingolimod

Det er lite sannsynlig at fingolimod interagerer med substanser som hovedsakelig fjernes av CYP450-enzymen eller av substrater for de viktigste transporterproteiner.

Samtidig administrering av fingolimod og ciklosporin førte ikke til noen endring i ciklosporin eksponering eller fingolimod eksponering. Det forventes derfor ikke at fingolimod endrer farmakokinetikken til legemidler som er substrater for CYP3A4.

Samtidig administrering av fingolimod og orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel) førte ikke til endring i eksponering for orale antikonseptiva. Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med p-piller som inneholder andre progestogener. En effekt av fingolimod på deres eksponering er imidlertid ikke forventet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner

Fingolimod er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3). Før oppstart av behandling hos fertile kvinner, må negativ graviditetstest foreligge, og det bør gis veiledning vedrørende den alvorlige risikoen for fosteret. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon

under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling med fingolimod, da det tar ca. 2 måneder å eliminere fingolimod fra kroppen etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4)

Spesifikke tiltak er også inkludert i informasjonspakken til leger. Disse tiltakene må implementeres før forskrivning av fingolimod til kvinnelige pasienter og under behandling.

Tilbakefall av sykdomsaktivitet bør vurderes når behandling med fingolimod avsluttes for å planlegge graviditet (se pkt. 4.4).

Graviditet

Basert på erfaring hos mennesker, antyder data etter markedsføring at bruk av fingolimod under graviditet er forbundet med en 2 ganger økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser, sammenlignet med den observerte forekomsten i den generelle populasjonen (2-3 %; EUROCAT).

Følgende alvorlige misdannelser er hyppigst rapportert:

- Medfødte hjertelidelser, slik som atrie- og ventrikkelseptumdefekter, Fallots tetrade
- Nyremisdannelser
- Muskel- og skjelettmisdannelser

Det foreligger ingen data på effektene av fingolimod på veer og forløsning.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet inkludert tap av foster og organdefekter, særlig vedvarende truncus arteriosus og ventrikkelseptumdefekt (se pkt. 5.3). Videre er reseptoren som påvirkes av fingolimod (sfingosin 1-fosfat-reseptor) kjent for å være involvert i dannelse av blodårer under embryogenese.

Bruk av fingolimod under graviditet er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Behandling med fingolimod bør avsluttes 2 måneder før planlegging av graviditet (se pkt. 4.4). Dersom en kvinne blir gravid under behandling, skal behandling med fingolimod seponeres. Det bør gis medisinsk rådgivning angående risikoen for skadelige effekter på fosteret forbundet med behandling og ultralydsundersøkelser bør utføres.

Amming

Fingolimod utskilles i melk hos diegivende dyr under behandling (se pkt. 5.3). Kvinner som får fingolimod, bør ikke amme på grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av fingolimod hos spedbarn som ammes.

Fertilitet

Data fra prekliniske studier tyder ikke på at fingolimod er forbundet med økt risiko for redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fingolimod har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet eller søvnighet kan imidlertid oppstå ved oppstart av behandling. Ved oppstart av fingolimod er det anbefalt at pasientene blir observert i en periode på 6 timer (se pkt. 4.4 «Bradyarytmi»).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (forekomst ≥ 10 %) med dosen på 0,5 mg var hodepine (24,5 %), forhøyede leverenzymmer (15,2 %), diaré (12,6 %), hoste (12,3 %), influensa (11,4 %), sinusitt (10,9 %) og ryggsmertor (10,0 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i kliniske studier og basert på erfaring etter markedsføring gjennom spontanrapporter eller kasusrapporter er vist under. Frekvensen er definert etter følgende inndelinger:

svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10.000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Influenza Sinusitt
Vanlige:	Herpesvirusinfeksjoner Bronkitt Tinea versicolor
Mindre vanlige:	Pneumoni
Ikke kjent:	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** Kryptokokkinfeksjoner**
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Vanlige:	Basalcellekarsinom
Mindre vanlige:	Malignt melanom****
Sjeldne:	Lymfom*** Plateepitelkarsinom****
Svært sjeldne:	Kaposis sarkom****
Ikke kjent:	Merkelcellekarsinom***
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	Lymfopeni Leukopeni
Mindre vanlige:	Trombocytopeni
Ikke kjent:	Autoimmun hemolytisk anemi*** Perifert ødem***
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert utslett, urtikaria og angioødem ved behandlingsstart*** Inflammatorisk immunrekonstitusjonssyndrom (IRIS)**
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Depresjon
Mindre vanlige:	Nedstemthet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Svimmelhet Migrene
Mindre vanlige:	Anfall
Sjeldne:	Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)*
Ikke kjent	Alvorlig sykdomsforverring etter seponering av fingolimod***
Øyesykdommer	
Vanlige:	Tåkesyn
Mindre vanlige:	Makulaødem
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Bradykardi Atrioventrikulært blokk
Svært sjeldne:	T-bølgeinversjon***
Karsykdommer	
Vanlige:	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige:	Hoste
Vanlige:	Dyspne
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré
Mindre vanlige:	Kvalme***
Sykdommer i lever og galleveier	

Ikke kjent	Akutt leversvikt***
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Eksem Hårtap Kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Ryggsmerter
Vanlige:	Myalgi Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Asteni
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Forhøyede leverenzymer (økt alanintransaminase, gamma-glutamyltransferase, aspartattransaminase)
Vanlige:	Vekttap*** Økte triglyserider i blodet
Mindre vanlige:	Redusert antall nøytrofile
* Frekvenskategorien er basert på en estimert eksponering på om lag 10.000 pasienter til fingolimod i alle kliniske studier.	
** PML, IRIS og kryptokokkinfeksjoner (inkludert tilfeller av kryptokokkmeningitt) har vært rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).	
*** Bivirkninger fra spontanrapporter og litteratur	
**** Frekvenskategorien og risikovurderingen ble basert på en estimert eksponering av mer enn 24.000 pasienter med fingolimod 0,5 mg i alle kliniske studier.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I kliniske studier på multipel sklerose var total hyppighet av infeksjoner (65,1 %) ved 0,5 mg dosen lik placebo. Nedre luftveisinfeksjoner, primært bronkitt og i mindre grad herpes infeksjon og pneumoni var imidlertid vanligere hos pasienter behandlet med fingolimod.

Noen tilfeller av disseminert herpesinfeksjon, inkludert fatale tilfeller, har vært rapportert selv ved dosen på 0,5 mg.

Etter markedsføring har det vært rapportert om tilfeller av infeksjoner med opportunistiske patogener, hvor enkelte har vært dødelige, slik som virale (f.eks. varicella zoster-virus [VZV], John Cunningham-virus [JCV] som resulterte i progressiv multifokal leukoencefalopati, herpes simplex- virus [HSV]), fungale (f.eks. kryptokokker inkludert kryptokokkmeningitt) eller bakterielle (f.eks. atypiske mykobakterier) (se pkt. 4.4).

Humant papillomavirus (HPV)-infeksjon, inkludert papilloma, dysplasi, vorter og HPV-relatert kreft, er rapportert ved behandling med fingolimod etter markedsføring (se pkt. 4.4). Som følge av de immunsuppressive egenskapene til fingolimod, bør vaksinasjon mot HPV vurderes før behandlingsstart med fingolimod, tatt i betraktning vaksinasjonsanbefalinger. Kreftscreening, inkludert Pap-test, anbefales i henhold til standardprosedyre.

Makulaødem

I kliniske studier på multipel sklerose oppstod makulaødem hos 0,5 % av pasientene behandlet med den anbefalte dosen på 0,5 mg og 1,1 % av pasientene behandlet med den høyere dosen på 1,25 mg. De fleste tilfellene oppstod innen de første 3-4 månedene med behandling. Noen pasienter fikk tåkesyn eller redusert synsskarphet, mens andre var asymptomatiske og ble diagnostisert i forbindelse med rutinemessige synsundersøkelser. Makulaødem ble generelt forbedret eller forsvant spontant etter seponering av fingolimod. Risikoen for tilbakefall etter gjentatt behandling har ikke blitt evaluert.

Forekomsten av makulaødem er økt hos multipel sklerose-pasienter med tidligere uveitt (17 % med tidligere uveitt vs. 0,6 % hos de som ikke har hatt uveitt). Fingolimod har ikke blitt undersøkt hos multipel sklerose-pasienter med diabetes mellitus, en sykdom som er forbundet med økt risiko for makulaødem (se pkt. 4.4). I kliniske studier på nyretransplanterte hvor pasienter med diabetes mellitus

var inkludert, resulterte behandling med fingolimod 2,5 mg og 5 mg i 2 ganger økning i forekomsten av makulaødem.

Bradarytmi

Oppstart av behandling resulterer i en forbigående redusert hjertefrekvens, og kan også være forbundet med forsinket atrioventrikulær overledning. I multipel sklerose-studier ble maksimal reduksjon av hjertefrekvensen observert innen 6 timer etter oppstart av behandling, med en reduksjon i gjennomsnittlig hjertefrekvens på 12-13 slag per minutt for 0,5 mg fingolimod. Hjertefrekvens under 40 slag per minutt hos voksne, og under 50 slag per minutt hos pediatriske pasienter, ble sjeldent observert hos pasienter som fikk 0,5 mg fingolimod. Den gjennomsnittlige hjertefrekvensen gikk tilbake mot baseline i løpet av 1 måneds kronisk behandling. Bradykardi var generelt asymptomatisk, men noen pasienter opplevde milde til moderate symptomer, inkludert hypotensjon, svimmelhet, tretthet (fatigue) og/eller palpitasjoner, som forsvant i løpet av de første 24 timene etter oppstart av behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

I multipel sklerose-studier ble AV-blokk grad I (forlenget PR-intervall på EKG) observert etter oppstart av behandling hos voksne og pediatriske pasienter. I kliniske studier hos voksne forekom det hos 4,7 % av pasientene behandlet med 0,5 mg fingolimod, hos 2,8 % av pasientene behandlet med intramuskulær interferon beta-1a, og hos 1,6 % av pasientene behandlet med placebo. AV-blokk grad II ble observert hos færre enn 0,2 % av voksne pasienter behandlet med 0,5 mg fingolimod. Etter markedsføring er isolerte rapporter av forbigående, spontant opphørende komplett AV-blokk blitt observert i løpet av overvåkingsperioden på 6 timer etter den første dosen med fingolimod. Pasientene kom seg igjen spontant. Ledningsforstyrrelsene observert både i kliniske studier og etter markedsføring var typisk forbigående, asymptomatiske og forsvant innen de første 24 timene etter oppstart av behandling. Selv om de fleste pasientene ikke hadde behov for medisinsk intervensjon, fikk 1 pasient behandlet med 0,5 mg fingolimod isoprenalin for asymptomatisk andre grads Mobitz I AV-blokk.

Etter markedsføring har isolerte hendelser med forsinket start, inkludert forbigående asystole og uforklarlig død oppstått innen 24 timer etter første dose. Disse tilfellene er blitt forbundet med samtidig bruk av andre legemidler og/eller preeksisterende sykdom. Årsakssammenhengen mellom disse hendelsene og fingolimod er ukjent.

Blodtrykk

I multipel sklerose-studier ble fingolimod 0,5 mg forbundet med en gjennomsnittlig økning på ca. 3 mmHg i systolisk trykk og ca. 1 mmHg i diastolisk trykk, som inntraff ca. 1 måned etter behandlingsstart. Økningen vedvarte utover i behandlingen. Hypertensjon ble rapportert hos 6,5 % av pasientene behandlet med 0,5 mg fingolimod og 3,3 % av pasientene behandlet med placebo. Etter markedsføring har det vært rapportert om tilfeller av hypertensjon i løpet av den første måneden etter behandlingsstart og på den første dagen med behandling som kan kreve behandling med antihypertensive legemidler eller seponering av fingolimod (se pkt. 4.4, «Blodtrykkseffekter»).

Leverfunksjon

Økning i leverenzymmer er rapportert hos voksne og pediatriske pasienter med multipel sklerose behandlet med fingolimod. I kliniske studier fikk 8,0 % og 1,8 % av voksne pasienter behandlet med 0,5 mg fingolimod en asymptomatisk økning i serumnivåer av ALAT på henholdsvis $\geq 3 \times$ ULN (øvre normalgrense) og $\geq 5 \times$ ULN. Gjentatt økning i levertransaminaser har forekommet ved ny behandling hos noen pasienter, noe som støtter en sammenheng med legemidlet. I kliniske studier oppstod transaminaseøkningene når som helst i løpet av behandlingen, selv om majoriteten oppstod i løpet av de første 12 månedene. ALAT-nivået gikk tilbake til normalen i løpet av ca. 2 måneder etter avsluttet behandling. Hos et lite antall pasienter (n=10 for 1,25 mg, n=2 for 0,5 mg) som opplevde økninger i ALAT $\geq 5 \times$ ULN og som fortsatte behandling med fingolimod, gikk ALAT-nivåene tilbake til normalen i løpet av ca. 5 måneder (se pkt. 4.4, «Leverfunksjon»).

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne tilfeller med involvering av nervesystemet forekom i kliniske studier hos pasienter behandlet med fingolimod ved høyere doser (1,25 eller 5,0 mg), inkludert iskemisk eller hemoragisk slag og

nevrologiske atypiske sykdommer, som akutt disseminert encefalopati-lignende hendelser (ADEM).

Tilfeller av anfall, inkludert status epilepticus, er rapportert ved bruk av fingolimod i kliniske studier og etter markedsføring.

Vaskulære hendelser

Sjeldne tilfeller av perifer arteriell okklusiv sykdom forekom hos pasienter behandlet med fingolimod ved høyere doser (1,25 mg).

Respirasjonssystemet

Mindre doseavhengige reduksjoner i verdier for forsert ekspiratorisk volum (FEV1) og diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) ble observert ved behandling med fingolimod. Dette startet etter 1 måned og forble stabilt etter det. Etter 24 måneder var reduksjonen fra baseline-verdier i prosent av predikert FEV1 2,7 % for 0,5 mg fingolimod og 1,2 % for placebo. Denne forskjellen ble borte etter at behandlingen ble avsluttet. For DLCO var reduksjonen etter 24 måneder 3,3 % for 0,5 mg fingolimod og 2,7 % for placebo (se også pkt. 4.4 Respirasjonseffekter).

Lymfomer

Det har vært tilfeller av lymfom av ulike typer i både kliniske studier og ved bruk etter markedsføring, inkludert et fatalt tilfelle av Epstein-Barr virus (EBV) positivt B-celle-lymfom. Forekomsten av non-Hodgkins lymfom (B-celle og T-celle) tilfeller var høyere i kliniske studier enn forventet i den generelle populasjonen. Enkelte tilfeller av T-cellelymfom ble også rapportert etter markedsføring, inkludert tilfeller av kutant T-cellelymfom (mycosis fungoides) (se også pkt. 4.4 Maligniteter).

Hemofagocytisk syndrom

Svært sjeldne tilfeller av hemofagocytisk syndrom (HPS) med fatalt utfall har vært rapportert hos pasienter behandlet med fingolimod i forbindelse med en infeksjon. HPS er en sjelden tilstand som har vært beskrevet i forbindelse med infeksjoner, immunosuppresjon og ulike autoimmune sykdommer.

Pediatrik populasjon

I den kontrollerte pediatrike studien D2311 (se pkt. 5.1) var sikkerhetsprofilen hos pediatrike pasienter (fra 10 år til under 18 år), som fikk fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg daglig, generelt tilsvarende sikkerhetsprofilen sett hos voksne. Nevrologiske og psykiatriske lidelser ble imidlertid oftere observert i studien. Forsiktighet skal utvises hos denne subgruppen som følge av svært begrenset tilgjengelig kunnskap fra den kliniske studien.

I den pediatrike studien ble tilfeller av anfall rapportert hos 5,6 % av pasienter behandlet med fingolimod og hos 0,9 % av pasienter behandlet med interferon beta-1a.

Depresjon og angst er kjent for å forekomme hyppigere i populasjonen med multippel sklerose. Depresjon og angst er også rapportert hos pediatrike pasienter behandlet med fingolimod.

Milde, isolerte økninger i bilirubin er sett hos pediatrike pasienter som får fingolimod.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser opptil 80 ganger anbefalt dose (0,5 mg) ble imidlertid godt tolerert hos friske frivillige voksne. Ved 40 mg rapporterte 5 av 6 pasienter lett tetthet i brystet eller ubehag som var klinisk forenlig med reaktivitet i nedre luftveier.

Fingolimod kan indusere bradykardi ved behandlingsstart. Reduksjon i hjertefrekvens starter vanligvis

innen en time etter inntak av første dose, og reduksjonskurven er brattest innen 6 timer. Den negative kronotrope effekten av fingolimod fortsetter også etter 6 timer og svekkes i økende grad de påfølgende dagene med behandling (se pkt. 4.4). Det har vært rapporter på forsinket atrioventrikulær overledning, med isolerte rapporter på forbigående, spontant opphørende komplett AV-blokk (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom overdosering representerer første eksponering ovenfor fingolimod, er det viktig å overvåke pasienten med kontinuerlig (sanntid) EKG og måling av hjertefrekvens og blodtrykk hver time, minst under de første 6 timene (se pkt. 4.4).

I tillegg, dersom hjertefrekvensen etter 6 timer er < 45 slag per minutt hos voksne, < 55 slag per minutt hos pediatrike pasienter fra 12 år og over, eller < 60 slag per minutt hos pediatrike pasienter fra 10 år og under 12 år, eller dersom EKG ved 6 timer etter første dose viser andregrads eller høyere grads AV-blokk, eller dersom det viser et QTc-intervall ≥ 500 ms, bør overvåkning forlenges minst over natten og inntil symptomene har opphørt. Forekomst av tredjegrads AV-blokk på et hvert tidspunkt bør også medføre forlenget overvåkning inkludert overvåkning over natten.

Hverken dialyse eller plasmautskiftning fjerner fingolimod fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04A A27

Virkningsmekanisme

Fingolimod er en sfingosin-1-fosfat-reseptormodulator. Fingolimod metaboliseres av sfingosinkinase til den aktive metabolitten fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat bindes ved lave nanomolare konsentrasjoner til sfingosin-1-fosfat-reseptor 1 (S1P-reseptor 1) som finnes på lymfocytter, og krysser raskt blod-hjernebarrieren og bindes til S1P-reseptor 1 som finnes på nerveceller i sentralnervesystemet (CNS). Ved å virke som en funksjonell antagonist på S1P-reseptorer på lymfocytter, blokkerer fingolimodfosfat lymfocyttenes evne til å forlate lymfeknuder. Dette skaper en re-distribusjon i stedet for en depleksjon av lymfocytter. Dyrestudier har vist at denne re-distribusjonen reduserer infiltrasjon av patogene lymfocytter, inkludert proinflammatoriske Th17 celler til CNS, hvor de ville blitt involvert i nerveinflamasjon og skade på nervevev. Dyrestudier og *in vitro* eksperimenter indikerer at fingolimod også kan virke via interaksjon med S1P-reseptorer på nerveceller.

Farmakodynamiske effekter

Innen 4-6 timer etter inntak av første dose fingolimod 0,5 mg er antall lymfocytter redusert til ca. 75 % av utgangsnivået i perifert blod. Ved gjentatt daglig dosering vil lymfocyttnivået fortsette å synke over en 2-ukers periode inntil et minimumsnivå på ca. 500 celler/mikroliter eller tilnærmet 30 % av utgangsnivået. Atten% av pasientene hadde ved minst 1 tilfelle et minimumsnivå på under 200 celler/mikroliter. Et lavt antall lymfocytter opprettholdes ved daglig dosering over lengre tid. Flesteparten av T- og B-lymfocytterne passerer regelmessig gjennom lymfeorganene, og det er i hovedsak disse cellene som påvirkes av fingolimod. Tilnærmet 15 – 20 % av T-lymfocytterne har en "effector memory" fenotype, celler som er viktige for perifer immunovervåkning. Ettersom denne gruppen lymfocytter vanligvis ikke passerer gjennom lymfeorganene vil de heller ikke påvirkes av fingolimod. Etter opphold i fingolimodbehandlingen øker antall perifere lymfocytter innen få dager, og normale nivåer oppnås innen én til to måneder. Kronisk bruk av fingolimod medfører en svak nedgang i antall nøytrofile, til ca. 80 % av utgangsnivået. Monocytter er upåvirket av fingolimod.

Oppstart av fingolimodbehandling forårsaker en forbigående senket hjertefrekvens og reduksjon i atrioventrikulær overledning (se pkt. 4.4 og 4.8). Den maksimale reduksjonen i hjertefrekvens ses innen 6 timer etter inntak og 70 % av den negative kronotrope effekten ses den første dagen. Hjertefrekvensen normaliseres innen én måned ved gjentatt bruk. Den senkede hjertefrekvensen som forårsakes av fingolimod kan reverseres av parenterale doser med atropin eller isoprenalin. Inhalert

salmeterol har også vist seg å ha en beskjeden positiv kronotrop effekt. Oppstart av fingolimodbehandlingen gir en økning av supraventrikulære ekstrasystoler, men det er ingen økt forekomst av atrieflimmer, ventrikelarrytmi eller ektopi. Fingolimodbehandling er heller ikke assosiert med redusert minuttvolum. Hjertets autonome respons, inkludert døgnvariasjoner av hjertefrekvens og respons på trening, påvirkes ikke av fingolimodbehandling.

S1P4 kunne delvis bidra til effekt, men var ikke hovedreseptoren ansvarlig for lymfoid deplesjon. Virkningsmekanismen til bradykardi og vasokonstriksjon ble også undersøkt *in vitro* hos marsvin og i isolerte kaninaorta og -koronararterier. Det ble konkludert at bradykardi primært kan medieres ved aktivisering av Kir ionekanal eller G-protein aktivert Kir ionekanal (IKACH/GIRK), og at vasokonstriksjon tilsynelatende medieres av en Rho kinase og kalsiumavhengig mekanisme.

Fingolimodbehandling med en enkelt eller flere doser på 0,5 og 1,25 mg i to uker er ikke assosiert med målbar økning av luftveismotstand, målt ved FEV1 og forsert ekspiratorisk flow (FEF) 25-75. Enkeldoser med fingolimod ≥ 5 mg (10 ganger anbefalt dose) er imidlertid assosiert med en doseavhengig økning av luftveismotstand. Fingolimodbehandling med flere doser på 0,5, 1,25, eller 5 mg er ikke assosiert med svekket oksygenering eller manglende oksygenmetning i forbindelse med trening eller en økt følsomhet for metakolin i luftveiene. Personer som behandles med fingolimod, har en normal bronkodilaterende respons på inhalerte beta-agonister.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av fingolimod har blitt vist i to studier der fingolimod-doser på 0,5 mg og 1,25 mg, gitt én gang daglig, hos voksne pasienter med relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) ble undersøkt. Begge studiene inkluderte voksne pasienter som hadde opplevd ≥ 2 angrep de siste 2 årene eller ≥ 1 angrep i løpet av foregående år. "Expanded Disability Status Score" (EDSS) var mellom 0 og 5,5. En tredje studie rettet mot den samme voksne pasientgruppen ble gjennomført etter markedsføring av fingolimod.

Studie D2301 (FREEDOMS) var en 2-årig, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie med 1272 pasienter (n=425 på 0,5 mg, 429 på 1,25 mg, 418 på placebo). Medianverdier for karakteristika ved baseline var: alder 37 år, sykdomsvarighet 6,7 år og EDSS 2,0. Resultatene er vist i tabell 1. Det var ingen signifikante forskjeller mellom dosene 0,5 mg og 1,25 mg når det gjaldt endepunktene.

Tabell 1 Studie D2301 (FREEDOMS): hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniske endepunkter		
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,18**	0,40
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 24 måneder	70%**	46%
Andel med sykdomsprogresjon bekreftet ved 3 måneder†	17%	24%
Hazard ratio (95 % KI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MR-endepunkter		
Median (gjennomsnittlig) antall nye eller forstørrede T2-lesjoner over 24 måneder	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Median (gjennomsnittlig) antall Gd-forsterkede esjoner ved 24 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Median (gjennomsnittlig) % endring i hjernevolum over 24 måneder	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Sykdomsprogresjon definert som 1-punkts økning i EDSS bekreftet 3 måneder senere		
** p < 0,001		
* p < 0.05 sammenlignet med placebo		
Alle analyser av kliniske endepunkter var "intent-to-treat". MR analyser brukte evaluerbare datasett.		

Pasienter som fullførte den 24-måneders lange hovedstudien FREEDOMS kunne delta i en doseblindet forlengelsesstudie (D2301E1) og få fingolimod. Totalt deltok 920 pasienter (n=331 fortsatte med 0,5 mg, 289 fortsatte med 1,25 mg, 155 byttet fra placebo til 0,5 mg og 145 byttet fra placebo til 1,25 mg). Etter 12 måneder (måned 36) var 856 pasienter (93 %) fortsatt med i studien. Mellom måned 24 og 36 var den årlige anfallsfrekvensen (annulised relapse rate, ARR) 0,17 (0,21 i hovedstudien) for pasienter som fikk fingolimod 0,5 mg i hovedstudien og hadde fortsatt med 0,5 mg. ARR for pasienter som byttet fra placebo til fingolimod 0,5 mg var 0,22 (0,42 i hovedstudien).

Lignende resultater ble vist i en replikat 2-årig randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie av fingolimod på 1083 pasienter (n=358 på 0,5 mg, 370 på 1,25 mg, 355 på placebo) med RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Medianverdier for baseline karakteristika var: alder 41 år, sykdomsvarighet 8,9 år, EDSS score 2,5.

Tabell 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniske endepunkter		
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,21**	0,40
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 24 måneder	71,5%**	52,7 %
Andel med sykdomsprogresjon bekreftet ved 3 måneder†	25 %	29 %
Hazard ratio (95 % KI)	0,83 (0,61, 1,12)	
MR-endepunkter		
Median (gjennomsnittlig) antall nye eller forstørrede T2-lesjoner over 24 måneder	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Median (gjennomsnittlig) antall Gd-forsterkede lesjoner ved 24 måneder	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Median (gjennomsnittlig) % endring i hjernevolum over 24 måneder	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Sykdomsprogresjon definert som 1-punkts økning i EDSS bekreftet 3 måneder senere		
** p< 0,001 sammenlignet med placebo		
Alle analyser av kliniske endepunkter var ”intent-to-treat”. MR-analyser brukte evaluerbare datasett.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) var en 1-årig, randomisert, dobbeltblindet, dobbel-”dummy”, aktiv (interferon beta-1a)-kontrollert fase III studie med 1280 pasienter (n=429 på 0,5 mg, 420 på 1,25 mg, 431 på interferon beta-1a, 30 mikrog ved intramuskulær injeksjon en gang ukentlig). Mediane verdier for karakteristika ved baseline var: alder 36 år, sykdomsvarighet 5,9 år og EDSS score 2,0. Resultatene er vist i tabell 3. Det var ingen signifikante forskjeller mellom 0,5 mg og 1,25 mg dosene når det gjaldt endepunktene.

Tabell 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a, 30 mikrog
Kliniske endepunkter		
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,16**	0,33
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 12 måneder	83%**	71%
Andel med sykdomsprogresjon bekreftet ved 3 måneder†	6%	8%
Hazard ratio (95% KI)	0,71 (0,42, 1,21)	
MR endepunkter		
Median (gjennomsnitt) antall av nye eller forstørrede T2-lesjoner over 12 måneder	0.0 (1,7)*	1.0 (2,6)

Median (gjennomsnitt) antall Gd-forsterkede lesjoner over 12 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Median (gjennomsnitt) %-vis endring i hjernevolum over 12 måneder	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Sykdomsprogresjon definert som 1-punkts økning i EDSS bekreftet 3 måneder senere * p<0,01 **p<0.001 sammenlignet med interferon beta-1a Alle analyser av kliniske endepunkter var ”intent-to-treat”. MR analyser brukte evaluerbare datasett.		

Pasienter som fullførte den 12-måneders lange hovedstudien TRANSFORMS kunne være med i en doseblindet forlengelsesstudie (D2302E1) og få fingolimod. Totalt 1 030 pasienter ble med, men 3 av disse pasientene fikk ikke behandling (n=356 fortsatte med 0,5 mg, 330 fortsatte med 1,25 mg, 167 byttet fra interferon beta-1a til 0,5 mg og 174 fra interferon beta-1a til 1,25 mg). Etter 12 måneder (måned 24) var 882 pasienter (86 %) fortsatt med i studien. Mellom måned 12 og 24 var ARR 0,20 (0,19 i hovedstudien) for pasienter som fikk fingolimod 0,5 mg i hovedstudien og fortsatte med 0,5 mg. ARR for pasienter som byttet fra interferon beta-1a til fingolimod 0,5 mg var 0,33 (0,48 i hovedstudien).

Samlede resultater fra studiene D2301 og D2302 viste en konsistent og statistisk signifikant reduksjon i årlig anfallsrate sammenlignet med komparator i subgrupper definert ved kjønn, alder, tidligere behandling av multipel sklerose, sykdomsaktivitet eller funksjonsnivå ved baseline.

Ytterligere analyser av data fra kliniske studier viser konsekvente behandlingseffekter hos svært aktive subgrupper av pasienter med relapserende-remitterende multipel sklerose.

Pediatrik populasjon

Effekt og sikkerhet av doser med fingolimod på 0,25 mg eller 0,5 mg én gang daglig (dosering basert på kroppsvekt og eksponeringsmålinger) er fastslått hos pediatriske pasienter fra 10 år til < 18 år med relapserende-remitterende multipel sklerose.

Studie D2311 (PARADIGMS) var en dobbelblindet, dobbel-"dummy", aktivkontrollert studie med fleksibel varighet opptil 24 måneder, og inkluderte 215 pasienter i 10 til < 18 års alder (n=107 på fingolimod, 108 på interferon beta-1a 30 mikrog ved intramuskulær injeksjon én gang ukentlig).

Medianverdier for karakteristika ved baseline var: alder 16 år, median sykdomsvarighet 1,5 år og EDSS 2,0. Hovedandelen av pasientene var Tanner stadiet 2 eller høyere (94,4 %) og var > 40 kg (95,3 %). Samlet fullførte 180 (84 %) pasienter hovedfasen med studielegemiddel (n=99 [92,5 %] på fingolimod, 81 [75 %] på interferon beta-1a). Resultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4 Studie D2311 (PARADIGMS): hovedresultater

	Fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 mikrog
Kliniske endepunkter	N=107	N=107 [#]
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,122**	0,675
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 24 måneder	85,7**	38,8
MR endepunkter		
Årlig rate for antallet nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner	n=106	n=102
Justert gjennomsnitt	4,393**	9,269
Antall Gd-forsterkede T1-lesjoner per scanning frem til måned 24	n=106	n=101
Justert gjennomsnitt	0,436**	1,282
Årlig rate av hjerneatrofi fra baseline og frem til måned 24	n=96	n=89
Minste kvadratiske gjennomsnitt	-0,48*	-0,80

Én pasient randomisert til å få interferon beta-1a ved intramuskulær injeksjon var ikke i stand til å svelge dobbel-"dummy" legemidlet, og avbrøt studiedeltagelsen. Pasienten ble ekskludert fra den fulle analysen og sikkerhetssettet.

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$, sammenlignet med interferon beta-1a.

Alle analyser av kliniske endepunkter var basert på det fulle analysesettet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske data er samlet fra friske frivillige voksne, fra nyretransplanterte voksne pasienter og fra voksne pasienter med multipel sklerose.

Den farmakologisk aktive metabolitten ansvarlig for effekt er fingolimodfosfat.

Absorpsjon

Absorpsjon av fingolimod er langsom (t_{max} etter 12-16 timer) og utstrakt ($\geq 85\%$). Tilsynelatende absolutt oral biotilgjengelighet er 93 % (95 % KI: 79-111 %). Steady state blodkonsentrasjon oppnås innen 1 til 2 måneder etter administrasjon én gang daglig og steady state-nivå er tilnærmet 10 ganger høyere enn etter startdose.

Matinntak endrer ikke C_{max} eller eksponering (AUC) for fingolimod. C_{max} for fingolimodfosfat sank svakt med 34 % men AUC var uendret. fingolimod kan derfor tas uavhengig av måltider (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Fingolimod distribueres i stor grad til røde blodceller, med fraksjon i blodceller på 86 %.

Fingolimodfosfat har et mindre opptak i blodceller på $< 17\%$. Fingolimod og fingolimodfosfat bindes i stor grad til proteiner ($> 99\%$).

Fingolimod distribueres i utstrakt grad til kroppsvev og har et distribusjonsvolum på rundt $1\ 200 \pm 260$ liter. En studie med fire friske personer som fikk en intravenøs enkeltdose av en radioiodomerket fingolimodanalog, viste at fingolimod trenger inn i hjernen. I en studie med 13 mannlige pasienter med multipel sklerose som fikk 0,5 mg fingolimod daglig, var gjennomsnittlig mengde fingolimod (og fingolimodfosfat) i ejakulatet ved steady-state ca. 10.000 ganger lavere enn dosen administrert oralt (0,5 mg).

Biotransformasjon

Hos mennesker omdannes fingolimod ved reversibel stereoselektiv fosforylering til den farmakologisk aktive (S)-enantiomeren av fingolimodfosfat. Fingolimod elimineres ved oksidativ biotransformasjon katalysert hovedsaklig via CYP4F2 og muligens andre isoenzymer og deretter fettsyrelignende degradering til inaktive metabolitter. Dannelse av farmakologisk inaktive ikke-polare ceramidanaloger av fingolimod er også observert. Hovedenzymet involvert i metabolismen til fingolimod er delvis identifisert og kan være enten CYP4F2 eller CYP3A4.

Etter en enkelt oral administrering av [^{14}C]-fingolimod, var hovedandelen fingolimod-relaterte komponenter i blod, vurdert ut fra deres bidrag til AUC i forhold til total mengde radiomerkede komponenter opptil 34 dager etter dosering; fingolimod (23 %), fingolimodfosfat (10 %) og inaktive metabolitter (M3 karboksylsyremetabolitt (8 %), M29 ceramidmetabolitt (9 %) og M30 ceramidmetabolitt (7 %)).

Eliminasjon

Clearence av fingolimod fra blod er $6,3 \pm 2,3$ l/t, og gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) er 6-9 dager. Blodnivåer av fingolimod og fingolimodfosfat sank parallelt i terminal fase, noe som gir tilnærmet lik halveringstid for begge to.

Etter oral administrering utskilles tilnærmet 81 % av dosen langsomt i urin som inaktive metabolitter.

Fingolimod og fingolimodfosfat utskilles ikke uendret i urin, men er hovedkomponenter i feces, i en mengde som er mindre enn 2,5 % av hver dose. Etter 34 dager var 89 % av dosen gjenfunnet.

Linearitet

Fingolimod- og fingolimodfosfat-konsentrasjoner øker på en tilsynelatende doseproporsjonal måte etter flere doser på 0,5 mg og 1,25 mg en gang daglig.

Karakteristika i spesielle pasientgrupper

Kjønn, etnisitet og nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til fingolimod og fingolimodfosfat er ikke forskjellig hos menn og kvinner, hos pasienter med ulik etnisk bakgrunn eller hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, B og C) ble det ikke observert noen endringer i C_{max} for fingolimod, men AUC for fingolimod var økt med henholdsvis 12 %, 44 % og 103 %. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), var C_{max} for fingolimodfosfat redusert med 22 % og AUC var ikke vesentlig endret. Farmakokinetikken til fingolimodfosfat ble ikke evaluert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Tilsynelatende eliminasjonshalveringstid for fingolimod er uendret hos personer med lett nedsatt leverfunksjon, men forlenges med rundt 50 % hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Fingolimod bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3). Fingolimod bør introduseres med forsiktighet hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

Klinisk erfaring og farmakokinetisk informasjon fra pasienter over 65 år er imidlertid begrenset. Fingolimod bør brukes med forsiktighet hos pasienter fra 65 år og oppover (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Hos pediatrike pasienter (fra 10 års alder og over) øker fingolimodfosfat-konsentrasjoner på en tilsynelatende doseproporsjonal måte mellom 0,25 mg og 0,5 mg.

Fingolimodfosfat-konsentrasjon ved steady state er omtrent 25 % lavere hos pediatrike pasienter (fra 10 års alder og over) ved daglig administrering med 0,25 mg eller 0,5 mg fingolimod, sammenlignet med konsentrasjonen hos voksne behandlet med fingolimod 0,5 mg én gang daglig.

Det er ingen tilgjengelig data for pediatrike pasienter under 10 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til fingolimod ble vurdert hos mus, rotter, hunder og aper. Hovedmålorganer var lymfesystemet (lymfopeni, og lymfoid atrofi), lunger (vektøkning, hypertrofi av glatt muskulatur ved bronkioalveolær overgang) og hjerte (negativ kronotrop effekt, økt blodtrykk, perivaskulære endringer og degenerering av myokard) hos flere arter; blodårer (vaskulopati) hos rotter kun ved doser på 0,15 mg/kg og høyere i en 2-årig studie, som representerer tilnærmet en 4 gangers margin i forhold til systemisk eksponering hos mennesker (AUC) ved en daglig dose på 0,5 mg.

Det var ingen bevis for karsinogenitet i en 2-årig studie med rotter ved orale doser av fingolimod opp til maksimal tolererbar dose på 2,5 mg/kg. Dette er tilnærmet en 50 gangers margin i forhold til systemisk eksponering hos mennesker (AUC) ved en dose på 0,5 mg. I en 2-årig studie med mus ble det imidlertid sett en økning i malignt lymfom ved doser på 0,25 mg/kg og høyere. Dette er tilnærmet en 6 gangers margin i forhold til systemisk eksponering hos mennesker (AUC) ved en daglig dose på 0,5 mg.

Fingolimod var verken mutagent eller klastogent i dyrestudier.

Fingolimod hadde ingen effekt på spermantall/motilitet eller på fertilitet hos hann- og hunnrotter opp til høyeste dose som ble testet (10 mg/kg). Dette er tilnærmet en 150 gangers margin i forhold til systemisk eksponering hos mennesker (AUC) ved daglig dose på 0,5 mg.

Fingolimod var teratogent hos rotter når det ble gitt ved doser på 0,1 mg/kg eller høyere. Legemiddeleksponering hos rotter ved denne dosen var tilsvarende den hos pasienter ved terapeutisk dose (0,5 mg). De vanligste føtale viscerale malformasjonene inkluderte vedvarende truncus arteriosus og ventrikulær septumdefekt. Teratogent potensiale hos kaniner kunne ikke bli fullstendig vurdert. En økt embryoføtal mortalitet er imidlertid sett ved doser på 1,5 mg/kg og høyere, og en reduksjon i antall levedyktige fostre samt føtal veksthemming er sett ved 5 mg/kg. Legemiddeleksponering hos kaniner ved disse dosene var tilsvarende den hos pasienter.

Hos rotter var overlevelsen av avkom i F1-generasjonen redusert tidlig i postpartumperioden ved doser som ikke forårsaket maternal toksisitet. Kroppsvekt, utvikling, adferd og fertilitet hos F1 ble imidlertid ikke påvirket av behandling med fingolimod.

Fingolimod ble utskilt i melk hos diegivende dyr under behandling i konsentrasjoner som er 2-3 ganger høyere enn de som ble funnet i plasma hos moren. Fingolimod og metabolitter krysset placentabarrieren hos drektige kaniner.

Studier hos juvenile dyr

Resultater fra 2 toksisitetsstudier hos juvenile rotter viste liten effekt på nevroatferdsrespons, forsinket kjønnsmodning og nedsatt immunrespons ved gjentatt stimulering med keyhole limpet haemocyanin (KLH), som ikke ble ansett som skadelig. Samlet var de behandlingsrelaterte effektene av fingolimod hos juvenile dyr sammenlignbare med de observert hos voksne rotter ved tilsvarende dosenivåer. Unntaket var endringer i beinmineralitet og svekkelser i nevroatferd (reduisert akustisk støkkerefleks) observert ved doser på 1,5 mg/kg og høyere hos juvenile dyr, og fravær av hypertrofi av glatt muskulatur i lungene hos juvenile rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose 101 og 102
Kalsiumhydrogenfosfat vannfri
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172) (*kun kapselhet*)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelse

Oppbevares under 25°C. Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene er pakket i PVC/PVDC/Al blisterpakning.
Blisterpakningen inneholder: 7, 28, 30, 56, 90, 98 kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mai 2021
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

20.01.2026