

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fingolimod Tillomed 0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder fingolimodhydroklorid tilsvarende 0,5 mg fingolimod.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

De harde kapslene er 15,8 mm lange. De har en lysegul, opak hette som er merket med HP 334 i svart blekk og en hvit hoveddel

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Fingolimod Tillomed er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv attackkvis multippel sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis) til de følgende gruppene av voksne pasienter og pediatriske pasienter som er 10 år og eldre:

- 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 attackkvis multippel sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis), 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-lesjonmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Hos voksne er anbefalt dose av fingolimod 0,5 mg (én kapsel) tatt oralt én gang daglig.

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

- Pediatriske pasienter med kroppsvekt \leq 40 kg: 0,25 mg (én kapsel) tatt oralt én gang daglig.

Fingolimod Tillomed 0,5 mg harde kapsler egner seg ikke til pediatriske pasienter med kroppsvekt \leq 40 kg.

Det fås andre fingolimodholdige legemidler med lavere styrke (som kapsler med 0,25 mg).

- Pediatriske pasienter med kroppsvekt $>$ 40 kg: 0,5 mg (én kapsel) tatt oralt én gang daglig

Pediatriske pasienter som starter med 0,25 mg kapsler og senere når en stabil kroppsvekt på over 40 kg, skal bytte til kapsler med 0,5 mg.

Ved bytte fra daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg anbefales det å gjenta samme overvåkning av første dose som ved oppstart av behandlingen.

Samme overvåkning av første dose som ved oppstart av behandlingen 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 den 3. og 4. uke med behandling
- mer enn 2 uker etter en 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

Fingolimod Tillomed bør brukes med forsiktighet hos pasienter som er 65 år og eldre på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I de pivotale multippel sklerose-studiene ble ikke fingolimod 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 Tillomed bør 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).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av fingolimod hos barn som er yngre enn 10 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Det er svært begrensede tilgjengelige data hos barn som er mellom 10 og 12 år gamle (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oralt bruk.

Fingolimod Tillomed kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Kapslene skal alltid svelges hele, uten at de åpnes.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- immunsviktsyndrom
- pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkludert pasienter med unormalt immunforsvar (inkludert de som får immunsuppressiv behandling eller de med nedsatt immunforsvar på grunn av tidligere behandling)
- 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 hjerterytmier 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 sinussyndrom, hvis de ikke har pacemaker (se pkt. 4.4)
- pasienter med QTc-intervall \geq 500 millisekund (se pkt. 4.4)

- under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bradarytmi

Oppstart av behandling fører til forbigående reduksjon av hjertefrekvensen 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 hjertefrekvensen innen en 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. Hjertefrekvensen normaliseres innen en måned ved gjentatt bruk. Det kan imidlertid være enkelte pasienter som ikke går tilbake til baseline hjertefrekvens 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. Om nødvendig kan reduksjon i hjertefrekvens som er induert 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 hjertefrekvens 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 hjertefrekvensen 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 hjertefrekvensen øker igjen. I tillegg, dersom hjertefrekvensen etter 6 timer er < 45 slag per minutt hos voksne, < 55 slag per minutt hos pediatrike pasienter fra og med 12 år og eldre, eller < 60 slag per minutt hos pediatrike pasienter fra og med 10 år til under 12 år, eller dersom EKG viser andregrads eller høyere grads AV-blokk, eller dersom det viser et QTc-intervall > 500 millisekund, bør forlenget overvåkning (minst over natten) utføres og inntil funnene har opphørt. Forekomst av tredjegrads AV-blokk på ethvert tidspunkt bør også medføre forlenget overvåkning (minst overvåkning over natten).

Effektene på hjertefrekvens 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 behandlingsoppstart anbefales når behandlingen avbrytes (se pkt. 4.2).

Svært sjeldne tilfeller av T-bølgeinversjon har vært rapportert hos voksne pasienter som har fått behandling 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 sinoatriell blokk, tidligere symptomatisk bradykardi, gjentakende synkoper eller hjertestans, eller hos pasienter med signifikant QT-forlengelse (QTc > 470 millisekund. [voksne kvinner], QTc > 460 millisekund. [pediatrike jenter] eller > 450 millisekund. [pediatrike og voksne menn]), ukontrollert hypertensjon eller alvorlig søvnapné (se også 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 også 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 (som verapamil eller diltiazem), eller andre legemidler som kan senke hjertefrekvensen (f.eks. ivabradin, digoksin, antikolinesteraser eller pilokarpin). Siden oppstart av fingolimodbehandling også er assosiert med redusert hjertefrekvens (se også pkt. 4.8, Bradyarytmi), kan samtidig bruk av disse legemidlene under behandlingsstart være assosiert med alvorlig bradykardi og hjerteblokk. På grunn av den potensielle tilleggseffekten på hjertefrekvensen bør ikke behandling med fingolimod startes opp hos pasienter som samtidig blir behandlet med disse legemidlene (se også pkt. 4.5). Hos disse pasientene bør behandling med fingolimod bare vurderes dersom den forventede nytteverdien er større enn den potensielle risikoen. Hvis behandling med fingolimod vurderes, bør råd fra en kardiolog søkes vedrørende bytte til legemidler som ikke senker hjertefrekvensen før behandlingsstart. Hvis den hjertefrekvenssenkende behandlingen ikke kan avbrytes, bør råd fra kardiolog søkes for å avgjøre hva som er egnet overvåkning av første dose. Overvåkning minst over natten anbefales (se også pkt. 4.5).

QT-intervall

I en omfattende studie av QT-intervall ved steady state med fingolimoddoser på 1,25 eller 2,5 mg, samtidig som en negativ kronotrop effekt av fingolimod fremdeles var til stede, gav fingolimod forlenget QTcI, med en øvre grense på $90\% \text{ KI} \leq 13,0 \text{ ms}$. Doserrespons eller eksponeringsrespons er ikke relatert til fingolimod og QTcI-forlengelse. Det er ingen konsistente tegn på økt forekomst av ekstremavvik for QTcI knyttet til fingolimodbehandling, enten 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 neoplasmer" og pkt. 4.8 "Lymfomer").

Infeksjoner

En viktig farmakodynamisk effekt av fingolimod er 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

fungolimodbehandling i kliniske studier ble seponert hos pasienter med absolutt antall lymfocytter < 0,2 x 10⁹/l.

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

Immunsystemeffektene av fungolimod 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 anmodes om å rapportere symptomer på infeksjon til legen sin umiddelbart.

Seponering av fungolimod bør vurderes dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, og nytte/risiko- forholdet bør vurderes før behandlingen gjenopptas.

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

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 fungolimod når som helst under behandlingen. Dersom herpesencefalitt, -meningitt eller -meningoencefalitt forekommer, bør fungolimod seponeres og egnet behandling for den respektive infeksjonen administreres.

Pasienter må vurderes for sin immunitet mot varicella (vannkopper) før oppstart av behandling med fungolimod. 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 fungolimod igangsettes. En full varicellavaksinasjon for antistoffnegative pasienter anbefales før oppstart av behandling med fungolimod (se pkt. 4.8). Oppstart av behandling med fungolimod 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 fungolimod seponeres og egnet behandling startes opp. En tverrfaglig konsultasjon (dvs. med infeksjonsspesialist) bør gjennomføres, dersom det er aktuelt å starte opp behandling med fungolimod igjen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert ved behandling med fungolimod 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. Tilfeller av PML har forekommet etter ca. 2–3 års behandling som monoterapi, uten tidligere eksponering for natalizumab. Selv om den estimerte risikoen tilsynelatende øker ved kumulativ eksponering over tid, er en eksakt sammenheng med varigheten av behandlingen ukjent. Ytterligere PML-tilfeller har forekommet hos pasienter som tidligere hadde vært behandlet med natalizumab, som har en kjent sammenheng med 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 fungolimod. Det bør også bemerkes at en negativ anti-JCV-antistofftest ikke utelukker muligheten for en JCV-infeksjon senere. Før oppstart med fungolimod bør en MR ved baseline være tilgjengelig (vanligvis innen 3 måneder) som referanse. MR-funn kan være til stede for kliniske tegn eller symptomer. Under rutinemessige MR-undersøkelser (i

henhold til nasjonale og lokale anbefalinger) bør leger være oppmerksomme på lesjoner som kan tyde på PML. MR kan inngå som en del av økt overvåkning hos pasienter som vurderes å ha 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. Dersom PML mistenkes, skal MR utføres umiddelbart for diagnostiske formål og behandling med fingolimod utsettes inntil PML er utelukket.

Humant papillomvirus-infeksjon

Humant papillomvirus (HPV)-infeksjon, inkludert papillom, dysplasi, vorter og HPV-relatert kreft, er rapportert under behandling med fingolimod etter markedsføring. Som følge av de immunsuppressive egenskapene til fingolimod bør vaksinasjon mot HPV vurderes for 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 oppsto hovedsaklig 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 hos pasienter med makulaødem har ikke blitt evaluert. Det anbefales at fingolimod seponeres dersom en pasient utvikler makulaødem. Avgjørelsen om behandling bør gjenoppstartes etter bedring av makulaødem, må vurderes ut ifra nytte og risiko for den individuelle pasient.

Leverskade

Økt antall leverenzymmer, særlig alanin-aminotransferase (ALAT), men også gamma-glutamyltransferase (GGT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) har vært rapportert hos mange multippel sklerose-pasienter som har fått behandling 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 oppsto 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 oppsto transaminaseøkningene når som helst i løpet av behandlingen, selv om majoriteten oppsto i løpet av de første 12 månedene. Serumtransaminasenivaer 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 fingolimod. 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 er minst 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 leverenzymer 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 medisiner, ble ekskludert fra deltakelse 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 toårige 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, skal 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 halveringstid 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 halveringstiden 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 immunsuppressive 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 veier tyngre enn 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, Kaposi sarkom og merkelcellekarsinom 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. 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, advares mot eksponering for sollys uten beskyttelse. Disse pasientene bør ikke motta samtidig behandling med fototerapi med UV-B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.

Lymfomer

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. Hvis lymfom mistenkes, bør behandlingen seponeres.

Fertile kvinner

Fingolimod er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon på grunn av risiko for fosteret. 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 behandlingen 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 blitt 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 Tillomed 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.

Forsiktighet bør også utvises når fingolimodbehandling avsluttes på grunn av risikoen for tilbakefall (se ”Tilbakefall av sykdomsaktivitet” 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. Ved laboratorietester som involverer bruk av sirkulerende mononukleære celler, er større blodvolum nødvendig på grunn av reduksjon i antall sirkulerende lymfocytter.

Pediatrik populasjon

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

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

- Forsiktighetsregler bør følges ved den første doseringen (se ”Bradyarytmi” over). Når pasienter bytter fra en daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales de samme forholdsreglene som ved første dose.
- I den kontrollerte pediatrike 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 undergruppen av populasjonen (se ”Pediatrik populasjon” i pkt. 4.8).
- Milde, isolerte økninger i bilirubin er sett hos pediatrike pasienter som får fingolimod.
- For behandlingsstart med fingolimod anbefales det at pediatrike pasienter fullfører all immunisering i samsvar med nåværende anbefalte retningslinjer for immunisering (se ”Infeksjoner” over).
- Det er svært begrensede tilgjengelige data hos barn mellom 10 og 12 år, under 40 kg eller ved Tanner-stadie < 2 (se pkt. 4.8 og 5.1). Forsiktighet skal utvises hos disse undergruppene som følge av svært begrenset tilgjengelig kunnskap fra den kliniske studien.
- Langtidssikkerhetsdata i den pediatrike 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 to måneder etter behandling med fingolimod kan vaksinering være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner kan føre til risiko for infeksjoner og bør derfor unngås (se pkt. 4.4 og 4.8).

Bradykardiinduserende legemidler

Fingolimod er studert 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 transporterproteiner 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 hovedsaklig fjernes av CYP450-enzymen eller av substrater for de viktigste transporterproteiner.

Samtidig administrering av fingolimod og ciklosporin førte ikke til noen endring i ciklosporin- eller fingolimodeksponering. 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 prevensjonsmidler som inneholder progestagener. 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.

Mulig 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 tettrade
- 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 (sflingosin 1-fosfatreseptor) kjent for å være involvert i dannelsen av blodårer under embryogenese.

Bruk av fingolimod under graviditet er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Behandling med fingolimod skal avbrytes 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.

Amning

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

Oppsummering 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 spontane rapporter eller kasusrapporter er vist under. Frekvensene ble definert ved hjelp av følgende konvensjon: 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). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	influensa 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***
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	depresjon
Mindre vanlige:	nedstemthet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	hodepine
Vanlige:	ørhet 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 atrioventrikulær blokk
Svært sjeldne:	T-bølgeinversjon***
Karsykdommer	
Vanlige:	hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	

Svært vanlige:	hoste
Vanlige:	dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	diaré
Mindre vanlige:	kvalme***
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent:	akutt leversvikt***
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	eksem hårtap pruritt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	ryggsmerter
Vanlige:	myalgi artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	asteni
Undersøkelser	
Svært vanlige:	forøyede leverenzymmer (økt alanin-aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, aspartat-aminotransferase)
Vanlige:	vekttap*** økt antall triglyserider i blodet
Mindre vanlige:	reduisert antall nøytrofiler
* Frekvenskategorien var basert på en estimert eksponering på om lag 10 000 pasienter til fingolimod i alle kliniske studier.	
** PML og kryptokokkinfeksjoner (inkludert tilfeller av kryptokokkmeningitt) har vært rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).	
*** Bivirkninger fra spontane rapporter 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 multippel 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 papillomvirus (HPV)-infeksjon, inkludert papillom, dysplasi, vorter og HPV-relatert kreft, er rapportert under behandling med fingolimod etter markedsføring. Som følge av de immunsuppressive

egenskapene til fingolimod bør vaksinasjon mot HPV vurderes for behandlingsstart med fingolimod, tatt i betraktning vaksinasjonsanbefalinger. Kreftscreening, inkludert Pap-test, anbefales i henhold til standardprosedyre.

Makulaødem

I kliniske studier på multipel sklerose oppsto 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 oppsto 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 behandling. 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 fører til forbigående reduksjon av hjertefrekvensen 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 sjelden 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 også 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 overvåkningsperioden 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 en pasient behandlet med 0,5 mg fingolimod isoprenalin for asymptomatisk andre grads Mobitz I atrioventrikulært 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. Slike hendelser i forbindelse med fingolimod er usikker.

Blodtrykk

I kliniske multipel sklerose-studier var fingolimod 0,5 mg assosiert med en gjennomsnittlig økning på ca. 3 mmHg i systolisk trykk, og ca. 1 mmHg i diastolisk trykk, først påvist 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

Økt antall leverenzymmer har vært rapportert hos voksne og pediatriske MS-pasienter som har fått behandling 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 $\geq 3x$ ULN (øvre normalgrense) og $\geq 5x$ ULN. Gjentatt økning i levertransaminaser har forekommet ved ny behandling hos noen pasienter, noe som støtter en sammenheng med legemidlet. I kliniske studier oppsto transaminaseøkningene når som helst i løpet av behandlingen, selv om majoriteten oppsto 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 $\geq 5x$ ULN, og som fortsatte behandling med fingolimod, gikk ALAT-nivåene tilbake til normalen i løpet av ca. 5 måneder (se også 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.

Karsykdommer

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) som startet ved måned 1 og forble stabil etter det, ble observert ved fingolimod-behandling. 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 opphørte 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-cellelymfom. Forekomst av tilfeller av non-Hodgkins lymfom (B-celle og T-celle) 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, immunsuppresjon og ulike autoimmune sykdommer.

Pediatrisk populasjon

I den kontrollerte pediatriske studien D2311 (se pkt. 5.1) var sikkerhetsprofilen hos pediatriske 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 undergruppen som følge av svært begrenset tilgjengelig kunnskap fra den kliniske studien.

I den pediatriske 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 multipel sklerose. Depresjon og angst har også vært rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med fingolimod.

Milde, isolerte økninger i bilirubin er sett hos pediatriske 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 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 for detaljer). 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 overfor 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 pediatriske pasienter fra og med 12 år og eldre, eller < 60 slag per minutt hos pediatriske pasienter fra og med 10 år til 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 millisekund, bør overvåkning forlenges minst over natten og inntil symptomene har opphørt. Forekomst av tredjegrads AV-blokk på ethvert 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: L04AA27

Virkningsmekanisme

Fingolimod er en sfingosin 1-fosfatreseptormodulator. Fingolimod metaboliseres av sfingosinkinase til den aktive metabolitten fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat bindes ved lave nanomolare konsentrasjoner til sfingosin 1-fosfatreseptor 1 (S1P) som finnes på lymfocytter, og krysser raskt blod-hjerne-barrieren og bindes til S1P-reseptor 1 som finnes på nerveceller i sentralnervesystemet. 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 nerveinflammasjon og skade på nervevev. Dyrestudier og in vitro-forsøk 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 prosent av pasientene hadde ved minst ett 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 immunovervåking. 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 en 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 atrielle premature kontraksjoner, men det er ingen økt forekomst av atrieflimmer, ventrikkelarytmi 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 depleksjon. Virkningsmekanismen til bradykardi og vasokonstriksjon ble også undersøkt in vitro hos marsvin og i isolerte aorta og -koronararterier hos kanin. Det ble konkludert at bradykardi primært kan medieres ved aktivering av Kir ionekanal eller G-protein aktivert K⁺-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. Enkelt doser med fingolimod \geq 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 bronkodilerende respons på inhalerte beta-agonister.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av fingolimod har blitt vist i to studier der fingolimoddoser på 0,5 mg og 1,25 mg, gitt en gang daglig, hos voksne pasienter med attakkvis multipel sklerose (RRMS) ble undersøkt. Begge studiene inkluderte voksne pasienter som hadde opplevd \geq 2 attakker de siste 2 årene eller \geq 1 attakk 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). Mediane verdier for karakteristika ved baseline var: alder 37 år, sykdomsvarighet 6,7 år og EDSS-score 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 nedsatt funksjonsevne bekreftet etter 3 måneder	17 %	24 %
Progresjon† Fareratio (95 % KI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MR-endepunkter		
Median (gjennomsnittlig) antall av nye eller forstørrede T2 lesjoner over 24 måneder	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Median (gjennomsnittlig) antall Gd-forsterkede lesjoner ved 24 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Median (gjennomsnittlig) prosentvis 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 (annualised 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, dobbeltblindet, 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 nedsatt funksjonsevne bekreftet etter 3 måneder	25 %	29 %
Progresjon† Fareratio (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) prosentvis 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, dobbeltdummy, 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 µg ved intramuskulær injeksjon én 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 dosene 0,5 mg og 1,25 mg når det gjaldt endepunktene i studien.

Tabell 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): hovedresultater		
	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a, 30 µg
Kliniske endepunkter		
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,16**	0,33
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 12 måneder	83 %**	71 %
Andel med nedsatt funksjonsevne bekreftet etter 3 måneder	6 %	8 %
Progresjon† Fareratio (95 % KI)	0,71 (0,42, 1,21)	
MR-endepunkter		
Median (gjennomsnittlig) antall av nye eller forstørrede T2 lesjoner over 12 måneder	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Median (gjennomsnittlig) antall Gd-forsterkede lesjoner over 12 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Median (gjennomsnittlig) prosentvis endring i hjernevolum over 12 måneder	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Sykdomsprogresjon definert som 1-punkts økning i EDSS bekreftet etter 3 måneder * 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 delta i en doseblindet forlengelsesstudie (D2302E1) og få fingolimod. Totalt 1030 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 den årlige anfallsfrekvensen (annualised relapse rate, ARR) 0,20 (0,19 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 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: etter 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 attackvis 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 attackvis multipel sklerose.

Studie D2311 (PARADIGMS) var en dobbeltblindet, dobbeltdummy, aktivt kontrollert 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 µg ved intramuskulær injeksjon én gang ukentlig).

Mediane verdier for karakteristika ved baseline var: alder 16 år, median sykdomsvarighet 1,5 år og EDSS-score 1,5. Hovedandelen av pasientene var Tanner-stadie 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 µg
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=105	n=95
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
En pasient randomisert til å få interferon beta-1a ved intramuskulær injeksjon, var ikke i stand til å svelge dobbeltdummy-legemidlet, og avbrøt studiedeltakelsen. 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} på 12–16 timer) og utstrakt (≥ 85 %). Tilsynelatende absolutt oral biotilgjengelighet er 93 % (95 % konfidensintervall: 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. Fingolimodfosfat C_{max} 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 optak i blodceller på < 17 %. Fingolimod og fingolimodfosfat bindes i stor grad til protein (> 99 %).

Fingolimod distribueres i utstrakt grad til kroppsvev og har et distribusjonsvolum på rundt 1200 ±260 liter. En studie med fire friske personer som fikk en intravenøs enkeltdose av en radiojodomerket fingolimodanalog, viste at fingolimod trenger inn i hjernen. I en studie med 13 mannlige pasienter med multippel 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 [14C]-fingolimod var hovedandelen fingolimodrelaterte 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

Clearance av fingolimod fra blod er 6,3 ±2,3 l/t, og gjennomsnittlig terminal halveringstid (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/ikke-linearitet

Fingolimod- og fingolimodfosfat-konsentrasjoner øker på en tilsynelatende doseproporsjonal måte etter flere doser på 0,5 mg og 1,25 mg én 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 fingolimodfosfat C_{max} redusert med 22 %, og AUC var ikke vesentlig endret. Farmakokinetikken til fingolimodfosfat bør evalueres hos pasienter med mild 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 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 en gang daglig.

Det er ingen tilgjengelige 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 som hos pasienter ved den terapeutiske dosen (0,5 mg). De vanligste føtale viscerale malformasjonene inkluderte vedvarende truncus arteriosus og ventrikulær septumdefekt. Teratogent potensial 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 som hos pasienter.

Hos rotter var overlevelsen av avkom i F1-generasjonen redusert tidlig i postpartumperioden ved doser som ikke forårsaket maternal toksisitet. Kroppsvekt, utvikling, atferd 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 to 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 beinmineraltetthet og svekkelser i nevroatferd (reduert 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

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)

Blekk

Skjellakk (E904)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniakkoppløsning, konsentrert (E527)
Kaliumhydroksid (bare svart blekk)
Jernoksid, svart (E172) (bare svart blekk)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fingolimod Tillomed er tilgjengelige i PVC-/PVDC-/aluminiumperforerte endoseblisterpakninger som inneholder 7 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 98 x 1 harde 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

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13140

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

23.05.2023