

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fingolimod Orion 0,5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää fingolimodihydroklorida määrän, joka vastaa 0,5 mg fingolimodia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kooltaan n. 16 mm, liivatekapseli, joissa on valkoinen, läpinäkymätön yläosa, jossa on merkintä ”0.5 mg” ja valkoinen, läpinäkymätön alaosa, jossa on merkintä "MF" painettuna mustalla värillä, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fingolimod Orion -valmistetta käytetään yksinään taudinkulkua muuntavana lääkityksenä erittäin aktiivisen relapsoivan-remittoivan multippeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon seuraavissa aikuisissa ja pediatrisissa (ikä vähintään 10 v) potilasryhmissä:

- Potilaat, joiden tauti on erittäin aktiivinen huolimatta asianmukaisesti toteutetusta hoitajaksosta vähintään yhdellä taudin kulkua muuntavalla lääkähoidolla (poikkeukset ja tiedot washout-jaksoista, ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- tai
- Potilaat, joilla on vaikea ja nopeasti etenevä relapsoiva-remittoiva multippeliskleroosi eli vuoden sisällä vähintään kaksi toimintakykyä heikentävää relapsia ja aivojen magneettikuvauksessa vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio tai T2 leesiokuormituksen huomattavaa suurenemista aiempaan tuoreeseen magneettikuvaukseen verrattuna.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja seuranta toteuttaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Fingolimodin suositeltu annos aikuisille on yksi suun kautta otettava 0,5 mg kapseli kerran vuorokaudessa.

Pediatrisilla potilailla (ikä vähintään 10 v) suositeltu annos riippuu painosta. Pediatriset potilaat, joiden paino on > 40 kg, annos on yksi 0,5 mg kapseli suun kautta kerran vuorokaudessa.

Fingolimod Orion 0,5 mg kapselit eivät sovellu käytettäväksi pediatriisille potilaille, joiden paino on ≤ 40 kg. Pediatriisille potilaille, joiden paino on ≤ 40 kg, annokseksi suositellaan yksi 0,25 mg kapseli kerran vuorokaudessa.

Jos pediatriisen potilaan hoito aloitetaan 0,25 mg kapseleilla ja potilaan paino vakiintuu myöhemmin yli 40 kg:aan, 0,25 mg kapseleista on siirryttävä 0,5 mg kapseleihin.

Kun 0,25 mg vuorokausiannoksesta siirrytään 0,5 mg vuorokausiannokseen, suositellaan samanlaista ensimmäisen annoksen monitorointia kuin hoidon aloituksen yhteydessä.

Samanlaista hoidon aloituksen yhteydessä tehtävää ensimmäisen annoksen monitorointia suositellaan, jos hoito keskeytyy:

- yhdeksi tai useammaksi päiväksi ensimmäisen kahden hoitoviikon aikana
- yli seitsemäksi päiväksi kolmannen ja neljännen hoitoviikon aikana
- yli kahdeksi viikoksi ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen.

Jos hoidon keskeytyminen on lyhyempi kuin mitä edellä on mainittu, hoitoa tulee jatkaa seuraavalla annoksella suunnitelman mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa yli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita, koska turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Keskeisissä multipeliskleroositutkimuksissa fingolimodin käyttöä ei tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Kliinisten farmakologisten tutkimusten perusteella annoksen säätäminen ei ole tarpeen, kun hoidetaan potilaita, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Fingolimodia ei saa käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 4.3). Vaikka annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla, varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa hoitoa näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat

Fingolimodin turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tietoja 10–12-vuotiaista lapsista on hyvin rajallisesti (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta.

Fingolimod Orion -valmistetta voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Kapselit on aina nieltävä ehjänä, eikä niitä saa avata.

4.3 Vasta-aiheet

- immuunivajausoireyhtymä
- potilaat, joilla on lisääntynyt opportunististen infektioiden riski, mukaan lukien immuunivajepotilaat (mukaan lukien potilaat, jotka parhaillaan saavat immunosuppressiivista hoitoa tai joiden immuunivaje johtuu aiemmista hoidoista)

- vakavat aktiiviset infektiot, aktiiviset krooniset infektiot (hepatiitti, tuberkuloosi)
- aktiiviset maligniteetit
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C)
- potilaat, joilla on ollut edeltävien 6 kuukauden aikana sydäninfarkti, epästabili angina pectoris, aivohalvaus/ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (joka on edellyttänyt sairaalahoitoa) tai NYHA-luokituksen (New York Heart Association) luokan III/IV sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- potilaat, joiden vaikeat sydämen rytmihäiriöt edellyttävät hoitoa luokan Ia tai luokan III rytmihäiriölääkkeillä (ks. kohta 4.4)
- potilaat, joilla on Mobitz II -tyyppinen asteen II eteis-kammiokatkos (AV-katkos) tai asteen III eteis-kammiokatkos tai sairas sinus -oireyhtymä, ellei käytössä ole tahdistinta (ks. kohta 4.4)
- potilaat, joiden QTc-aika on lähtötilanteessa ≥ 500 millisekuntia (ks. kohta 4.4)
- raskaus ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bradarytmia

Hoidon aloittamiseen liittyy ohimenevä sydämensykkeen hidastuminen ja siihen voi myös liittyä eteis-kammiojohtumisen hidastumista, mukaan lukien yksittäiset raportit ohimenevistä, spontaanisti palautuvista täydellisistä eteis-kammiokatkoksista (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Sydämensykkeen hidastuminen alkaa tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta ja on voimakkaimmillaan 6 tunnin sisällä. Tämä annoksen jälkeinen vaikutus säilyy myös seuraavina päivinä, mutta se on yleensä lievempi ja heikkenee tulevien viikkojen aikana. Kun hoitoa jatketaan, keskimääräinen sydämensyke palautuu perustasoa kohti kuukauden kuluessa. Yksittäisten potilaiden sydämensyke ei kuitenkaan välttämättä palaudu lähtötasolle ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen. Johtumishäiriöt olivat tyypillisesti ohimeneviä ja oireettomia. Ne eivät yleensä vaatineet hoitoa ja korjaantuivat hoidon ensimmäisten 24 tunnin kuluessa. Tarvittaessa fingolimodin aiheuttama sydämensykkeen hidastuminen voidaan hoitaa parenteraalisella atropiinilla tai isoprenaliinilla.

Kaikilta potilailta on otettava EKG ja mitattava verenpaine ennen ensimmäistä fingolimodiannosta ja 6 tuntia sen jälkeen. Kaikkia potilaita on monitoroitava 6 tunnin ajan bradykardiaan viittaavien merkkien ja oireiden varalta mittaamalla sydämensyke ja verenpaine kerran tunnissa. Jatkuva (reaaliaikaista) EKG-monitorointia suositellaan tämän 6 tunnin jakson ajan.

Kun potilas siirtyy 0,25 mg vuorokausiannoksesta 0,5 mg vuorokausiannokseen, suositellaan samoja varotoimia kuin ensimmäisen annoksen yhteydessä.

Jos annoksen jälkeisiä bradyarytmiaan liittyviä oireita ilmenee, aloitetaan asianmukainen kliininen hoito ja monitorointia jatketaan, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos potilas tarvitsee lääkehoitoa ensimmäiseen annokseen liittyvän monitoroinnin aikana, monitorointia on jatkettava sairaalaolosuhteissa yön yli ja ensimmäisen annoksen monitorointi on toistettava myös toisen fingolimodiannoksen yhteydessä.

Jos sydämensyke on matalimmillaan 6 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta (mikä viittaa siihen, että maksimaalinen sydämensykkeeseen kohdistuva farmakodynaaminen vaikutus ei ole vielä ilmennyt), on monitorointia jatkettava vähintään 2 tuntia siihen asti, kunnes sydämensyke taas nopeutuu. Lisäksi, jos 6 tunnin jälkeen sydämensyke on < 45 lyöntiä minuutissa aikuisilla, < 55 lyöntiä minuutissa vähintään 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla tai < 60 lyöntiä minuutissa 10–< 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla tai EKG:ssä on uusi toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkos tai QTc-aika ≥ 500 millisekuntia, monitorointia on jatkettava (vähintään yön yli) kunnes löydökset ovat korjaantuneet. Minä tahansa

ajankohtana ilmaantuneen uuden kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksen tapauksessa monitorointia on myös pidennettävä (vähintään yön yli).

Jos fingolimodihoito aloitetaan uudelleen keskeytymisen jälkeen, potilaalla voi ilmetä samoja vaikutuksia sydämensykkeeseen ja eteis-kammiojohtumiseen keskeytymisen pituudesta ja hoidon kestosta riippuen. Samanlaista hoidon aloituksen yhteydessä tehtävää ensimmäisen annoksen monitorointia suositellaan, jos hoito keskeytyy (ks. kohta 4.2).

Fingolimodilla hoidetuilla aikuispotilailla on raportoitu vain harvoin T-aallon inversiotapauksia. Lääkkeenmääräjän tulee varmistaa, ettei T-aallon inversiotapauksiin liity sydänlihasiskemian merkkejä tai oireita. Jos sydänlihasiskemiaa epäillään, on suositeltavaa konsultoida kardiologia.

Vakavien rytmihäiriöiden tai merkittävän bradykardian riskin vuoksi fingolimodia ei saa käyttää potilaille, joilla on esiintynyt sinoatriaalin katkos, oireinen bradykardia, toistuvia synkopeekohtauksia tai sydämenpysähdys, potilailla, joilla on merkittävä QT-ajan pidentyminen ($QT_c > 470$ millisekuntia [aikuisilla naisilla], $QT_c > 460$ millisekuntia [tyttöillä] tai > 450 millisekuntia [aikuisilla miehillä ja pojilla]), eikä potilailla, joilla on kontrolloimaton hypertensio tai vaikea uniapnea (ks. myös kohta 4.3). Näille potilaille fingolimodihoitoa tulee harkita vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit, ja kardiologia on konsultoitava ennen hoidon aloittamista, jotta voidaan määrittää, mikä on asianmukaisin hoidon aloittamiseen liittyvä monitorointi. Vähintään yön yli pidennettyä monitorointia suositellaan hoidon aloittamisen yhteydessä (ks. myös kohta 4.5).

Fingolimodia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ryhmän Ia (esim. kinidiini, disopyramidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeillä hoidettavia rytmihäiriöitä. Ryhmien Ia ja III rytmihäiriölääkkeiden käyttöön on liitetty kääntyvien kärkien takykardiaa potilailla, joilla esiintyy bradykardiaa (ks. kohta 4.3).

Kokemukset fingolimodin käytöstä potilailla, joita samanaikaisesti hoidetaan beetasalpaajilla, sydämensykettä hidastavilla kalsiumkanavan salpaajilla (kuten verapamiili tai diltiatseemi) tai muilla valmisteilla, jotka saattavat alentaa sydämensykettä (esim. ivabradiini, digoksiini, antikoliiniesteraasit tai pilokarpiini), ovat rajalliset. Koska fingolimodihoidon aloittamiseen liittyy sydämensykkeen hidastumista (ks. myös kohta 4.8 Bradyarytmia), näiden lääkeaineiden käyttöön samanaikaisesti hoitoa aloitettaessa voi liittyä vaikeaa bradykardiaa ja katkoksia. Sydämensykkeeseen kohdistuvan potentiaalisen additiivisen vaikutuksen vuoksi fingolimodihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joita parhaillaan hoidetaan näillä lääkeaineilla (ks. myös kohta 4.5). Näillä potilailla fingolimodihoidon aloittamista tulee harkita vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. Jos fingolimodihoitoa harkitaan, on ennen hoidon aloittamista konsultoitava kardiologia potilaan siirtämisestä valmisteelle, joka ei hidasta sydämensykettä. Jos sydämensykettä hidastavaa lääkettä ei voida lopettaa, kardiologia on konsultoitava asianmukaisesta hoidon aloittamiseen liittyvästä monitoroinnista. Vähintään yön yli kestävää pidennettyä monitorointia suositellaan (ks. myös kohta 4.5).

QT-aika

Perusteellisissa vakaan tilan QT-aikatutkimuksissa annoksilla 1,25 mg ja 2,5 mg, kun fingolimodilla vielä esiintyi negatiivisia kronotrooppisia vaikutuksia, fingolimodihoito aiheutti QTcI-ajan pidentymistä (90 % luottamusvälin yläraja $\leq 13,0$ ms). Fingolimodin ja QTcI-ajan pidentymisen välillä ei ole annos- tai altistus-vastesuhdetta. Fingolimodihoitoon ei liity mitään absoluuttista tai lähtötilanteen suhteen ilmenevää säännönmukaista merkkiä poikkeavien QTcI-havaintojen ilmaantuvuuden lisääntymisestä.

Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Multippeliskleroosipotilailla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkityksellistä QT-ajan pidentymistä, mutta potilaita, joilla oli riski QT-ajan pidentymiseen, ei ollut mukana tutkimuksissa.

Lääkkeitä, jotka voivat pidentää QT-aikaa, on vältettävä potilailla, joilla on oleellisia riskitekijöitä, kuten hypokalemia tai synnynnäinen QT-ajan pidentyminen.

Immunosuppressiiviset vaikutukset

Fingolimodilla on immunosuppressiivinen vaikutus, joka altistaa potilaat infektioille, myös potentiaalisesti kuolemaan johtaville opportunisti-infektioille, ja suurentaa lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin ihosyöpien) riskiä. Lääkärin on seurattava potilaan tilannetta huolellisesti varsinkin, jos potilaalla on muita samanaikaisia sairauksia tai tiedossa olevia altistavia tekijöitä, esim. aiempi immunosuppressanttihoito. Jos tällaista riskiä epäillään, lääkärin on harkittava tapauskohtaisesti, tuleeko hoito lopettaa (ks. myös kohta 4.4, ”Infektiot” ja ”Ihokasvaimet”, ja kohta 4.8, ”Lymfoomat”).

Infektiot

Fingolimodin keskeinen farmakodynaaminen vaikutus on annosriippuvainen perifeeristen lymfosyyttien määrän lasku 20–30 %:iin lähtötasosta. Tämä johtuu lymfosyyttien sekvestraatiosta imukudokseen, joka on palautuva hoidon loputtua (ks. kohta 5.1).

Ennen fingolimodihoidon aloittamista, täydellinen verenkuvasta (TVK) tulee olla määritetty ja käytettävissä (korkeintaan 6 kuukautta aiemmin tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen määritetty). Säännöllistä TVK-seurainta suositellaan hoidon aikana, ensimmäisen kerran kolmen kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa sekä infektiota viittaavien oireiden ilmaantuessa. Jos absoluuttinen lymfosyyttilukumäärä on toistuvasti $< 0,2 \times 10^9/l$, tulee hoito keskeyttää, kunnes tilanne korjautuu, koska fingolimodilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin potilailla, joiden absoluuttinen lymfosyyttilukumäärä oli $< 0,2 \times 10^9/l$.

Fingolimodihoidon aloittamista on siirrettävä potilailla, joilla on vakava aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut.

Fingolimodin immuunijärjestelmään kohdistuvat vaikutukset saattavat lisätä infektioiden riskiä, mukaan lukien opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla hoidon aikana ilmenee infektio-oireita, on käytettävä tehokkaita diagnostisia ja hoidollisia keinoja. Jos potilaalla epäillään olevan mahdollisesti vakava infektio, on harkittava lähetettävä infektiolehdettä lääkärille. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan hoidon aikana ilmenevistä infektio-oireista viipymättä hoitavalle lääkärille.

Fingolimodihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Hyöty-haitta-arvion tekemistä suositellaan ennen hoidon aloittamista uudelleen.

Fingolimodin poistuminen elimistöstä hoidon lopettamisen jälkeen voi kestää kaksi kuukautta ja siksi infektioiden suhteen on oltava varuillaan koko tämän ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan infektio-oireista kahden kuukauden ajan fingolimodihoidon päätyttyä.

Herpesvirusinfektio

Vakavia, henkeä uhkaavia, ja joskus kuolemaan johtaneita herpes simplex- ja varicella zoster- viruksista johtuvia enkefaliitti-, meningiitti-, tai meningoenkefaliittitapauksia on esiintynyt milloin tahansa fingolimodihoidon aikana. Jos herpeksistä johtuvaa enkefaliittia, meningiittia tai meningoenkefaliittia ilmenee, fingolimodihoidon tulee lopettaa ja aloittaa kyseisen infektion asianmukainen hoito.

Potilaiden immunitetti vesirokkoa vastaan on arvioitava ennen fingolimodihoidon aloitusta. On suositeltavaa, että potilailta testataan varicella zoster -viruksen (VZV) vasta-aineet ennen fingolimodihoidon aloittamista, ellei potilas ole sairastanut terveydenhuollon ammattilaisen dokumentoimaa vesirokkoa eikä saanut vesirokkorokotusohjelman kaikkia rokotuksia. Jos potilas on vasta-aineneegatiivinen, on suositeltavaa, että hänelle annetaan kaikki vesirokkorokotusohjelman rokotteet ennen fingolimodihoidon aloittamista (ks. kohta 4.8). Fingolimodihoidon aloittamista on siirrettävä yhdellä kuukaudella, jotta rokote ehtii tehoja täysin.

Kryptokokkimeningiitti

Markkinoilletulon jälkeen kryptokokkimeningiitti (sieni-infektio) -tapauksia, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, on raportoitu noin 2–3 vuotta hoidon aloituksesta, vaikka tarkka yhteys hoidon pituuteen on tuntematon (ks. kohta 4.8). Potilaiden, joilla on kryptokokkimeningiittiin viittaavia oireita tai merkkejä (esim. päänsärkyä, johon liittyy mielentilan muutoksia kuten sekavuutta, hallusinaatioita ja/tai persoonallisuuden muutoksia) tila tulee arvioida pikaisesti. Jos kryptokokkimeningiitti todetaan, fingolimodihoito tulee keskeyttää ja asianmukainen hoito aloittaa. Jos fingolimodin uudelleenaloitus katsotaan aiheelliseksi, tulee asiasta konsultoida toisen erityisalan asiantuntijaa (eli infektiolääkärää).

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia

Progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) on raportoitu fingolimodihoidon yhteydessä markkinoilletulon jälkeen (ks. kohta 4.8). PML on John Cunningham -viruksen (JCV) aiheuttama opportunistinen infektio, joka saattaa johtaa potilaan kuolemaan tai vaikeaan vammautumiseen. PML-tapauksia on ilmaantunut noin 2–3 vuoden monoterapiahoidon jälkeen, ilman aikaisempaa altistusta natalitsumabille. Vaikka arvioitu riski vaikuttaisi nousevan kumulatiivisen altistumisen kanssa ajan myötä, tarkka yhteys hoidon pituuteen on tuntematon. Lisäksi PML-tapauksia on raportoitu potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu natalitsumabilla, jolla on tunnettu yhteys PML:ään. PML voi ilmaantua ainoastaan JC-viruksen läsnä ollessa. Jos potilaalta tutkitaan JC-viruksen läsnäolo, on huomioitava, että lymfopenian vaikutusta JCV-vasta-ainemääritysten tarkkuuteen ei ole tutkittu fingolimodihoitoa saaneilla potilailla. Lisäksi on huomioitava, että negatiivinen tulos JCV-vasta-ainemäärityksessä ei poissulje myöhemmän JCV-infektion mahdollisuutta. Lähtötason MRI-tutkimus (yleensä 3 kuukauden sisällä ennen hoidon aloittamista) on oltava saatavilla vertailupohjaksi ennen fingolimodihoidon aloittamista. MRI löydökset voivat olla näkyviä ennen kliinisiä merkkejä tai oireita. Rutiininomaisten (kansallisten ja paikallisten suositusten mukaisten) MRI-tutkimusten yhteydessä lääkäreiden on kiinnitettävä huomiota mahdollisiin PML:ään viittaaviin leesioihin. MRI-tutkimuksia voidaan pitää kohonneen PML-riskin omaavien potilaiden turvallisuuteen tähtäävien lisätoimien osana. Oireettomia PML-tapauksia, perustuen MRI löydöksiin ja todettuun JCV DNA:han aivoselkäydinnesteessä, on raportoitu fingolimodilla hoidettavilla potilailla. Jos PML:ää epäillään, on potilaalle välittömästi suoritettava MRI-tutkimus diagnoosin varmistamiseksi, ja fingolimodihoito on keskeytettävä, kunnes PML:n mahdollisuus on poissuljettu.

Papilloomavirusinfektio

Papilloomavirusinfektioita (HPV), mukaan lukien papilloomaa, dysplasia, syylät ja HPV-infektioon liittyvä syöpä, on raportoitu fingolimodihoidon aikana markkinoilletulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Fingolimodin immunosuppressiivisten ominaisuuksien takia on harkittava HPV-rokotetta ennen fingolimodihoidon aloittamista rokotussuositukset huomioiden. Syöpäseulonta, papakoe mukaan lukien, on suositeltavaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Makulaturvotus

Makulaturvotusta, johon liittyi tai ei liittynyt näköoireita, on raportoitu 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat 0,5 mg:n annoksella fingolimodihoitoa. Turvotusta esiintyi etupäässä 3–4 ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8). Siksi potilaan oftalmologista tutkimista suositellaan 3–4 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Jos potilaat ilmoittavat näköhäiriöitä milloin tahansa hoidon aikana, on silmänpohjat ja makula tutkittava näiltä potilailta.

Diabetespotilailla ja potilailla, joilla on aiemmin todettu uveiitti, on lisääntynyt makulaturvotuksen riski (ks. kohta 4.8). Fingolimodin käyttöä ei ole tutkittu multipeliskleroosia ja diabetesta samanaikaisesti sairastavilla potilailla. Multipeliskleroosipotilaille, joilla on diabetes tai aiemmin todettu uveiitti, suositellaan oftalmologista tutkimusta ennen hoidon aloittamista sekä seurantatutkimuksia hoidon aikana.

Hoidon jatkamista potilailla, joilla on makulaturvotusta, ei ole tutkittu. Hoidon lopettamista suositellaan, jos potilaalle kehittyy makulaturvotus. Harkittaessa hoidon aloittamista uudelleen makulaturvotuksen häviämisen jälkeen, on arvioitava yksittäiselle potilaalle mahdollisesti koituvat hyödyt ja riskit.

Maksavaurio

Fingolimodihoitoa saaneilla multippeliskleroosipotilailla on raportoitu maksaentsyymiarvojen nousua, erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT) mutta myös gammaglutamyylitransferaasin (GGT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousua. Joitakin maksansiirtoa vaatineita maksan akuutteja vajaatoimintatapauksia ja kliinisesti merkittäviä maksavauriotapauksia on raportoitu. Merkkejä maksavauriosta, kuten merkittävästi koholla olevia maksaentsyymiarvoja tai bilirubiinipitoisuuden kohoamista, on ilmennyt aikaisintaan jo kymmenen päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja myös pitkäaikaisen käytön jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa fingolimodia 0,5 mg saaneista aikuispotilaista 8,0 %:lla todettiin ALAT-arvojen nousu 3-kertaisiksi viitearvon ylärajaan nähden tai sitä suuremmiksi. Vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli 1,9 %. Arvot suurenivat 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan nähden 1,8 %:lla fingolimodia saaneista ja 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin, jos arvot suurenivat yli 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan nähden. Joillakin potilailla maksan transaminaasiarvot suurenivat uudelleen hoidon jatkuttua keskeytyksen jälkeen, mikä puoltaa yhteyttä fingolimodihoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa transaminaasiarvojen suurenemista ilmeni missä tahansa vaiheessa hoitoa, joskin suurin osa tapauksista todettiin ensimmäisten 12 kuukauden kuluessa. Seerumin transaminaasitasot palautuivat normaaleiksi noin 2 kuukauden kuluessa fingolimodin käytön lopettamisen jälkeen.

Fingolimodia ei ole tutkittu potilailla, joilla on todettu vakava maksavaurio (Child–Pugh-luokka C) eikä sitä saa käyttää näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Fingolimodin immunosuppressiivisista ominaisuuksista johtuen, hoidon aloittamista tulee siirtää potilailla, joilla on aktiivinen hepatiittivirusinfektio, kunnes infektio on parantunut.

Tuoreiden (korkeintaan 6 kuukautta aiemmin mitattujen) transaminaasi- ja bilirubiiniarvojen tulee olla saatavilla ennen hoidon aloittamista. Mikäli kliinisiä oireita ei esiinny, maksan transaminaasiarvot ja seerumin bilirubiini on tarkistettava 1, 3, 6, 9 ja 12 kuukauden hoidon jälkeen ja siitä eteenpäin säännöllisesti vielä 2 kuukautta fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen. Mikäli kliinisiä oireita ei esiinny, ja maksan transaminaasiarvot ovat yli kolminkertaiset mutta alle viisinkertaiset viitearvon ylärajaan nähden, eikä seerumin bilirubiiniarvo ole noussut, seerumin bilirubiini ja alkalisin fosfaatin arvo (AFOS) tulee tarkistaa useammin, jotta voidaan seurata nousevatko arvot edelleen ja selvittää onko maksan vajaatoiminnalle muita mahdollisia syitä. Jos maksan transaminaasiarvot ovat vähintään viisinkertaisia viitearvon ylärajaan nähden, tai vähintään kolminkertaisia viitearvon ylärajaan nähden minkäänlaisen samanaikaisen bilirubiiniarvon nousun kanssa, fingolimodihoito tulee lopettaa. Maksan toiminnan seuranta tulee jatkaa. Mikäli arvot seerumissa normalisoituvat (tai jos vaihtoehtoinen syy maksan vajaatoimintaan löydetään), fingolimodihoito voidaan aloittaa uudelleen huolelliseen hyöty-riski arviointiin perustuen.

Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta tai keltaisuutta ja/tai virtsan tummumista, on potilaan maksaentsyymiarvot ja bilirubiiniarvot tarkistettava pikaisesti ja hoito keskeytettävä, jos merkittävä maksavaurio todetaan. Hoitoa ei tule jatkaa, ellei maksavaurion oireille ja merkeille löydetä muuta mahdollista selitystä.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fingolimodia potilailla, joilla on aiemmin todettu merkittävä maksasairaus, vaikka sellaisia tietoja ei ole, jotka osoittaisivat, että olemassa oleva maksasairaus suurentaisi maksan toimintakokeissa todettavien kohonneiden maksa-arvojen todennäköisyyttä fingolimodihoidon aikana.

Verenpaineeseen kohdistuvat vaikutukset

Ennen myyntiluvan saamista toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa oli poissuljettu potilaat, joiden kohonnutta verenpainetta ei ollut saatu hoitotasapainoon lääkkeillä. Erityistä huolellisuutta on noudatettava käytettäessä fingolimodia potilailla, joiden kohonnut verenpaine ei ole hoitotasapainossa.

MS-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 0,5 mg fingolimodia saaneiden potilaiden systolinen verenpaine kohosi keskimäärin 3 mmHg ja diastolinen verenpaine keskimäärin 1 mmHg. Verenpaineen kohoaminen todettiin ensimmäisen kerran noin 1 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja verenpaine pysyi kohoaneena hoidon jatkuessa. Kahden vuoden pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verenpaineen kohoamista ilmoitettiin haittavaikutuksena 6,5 %:lla 0,5 mg fingolimodia saaneista ja 3,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Tämän vuoksi verenpainetta on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Hengitykseen kohdistuvat vaikutukset

Vähäistä annosriippuvaista uloshengitystilavuuden (FEV1) ja diffuusiokapasiteetin (DLco) pientymistä todettiin fingolimodihoidon ensimmäisen kuukauden aikana, jonka jälkeen tilanne säilyi vakaana. Fingolimodia on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea hengityselinsairaus, keuhkofibroosi tai krooninen keuhkohtaumatauti (ks. kohta 4.8).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

0,5 mg:n annoksella on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen joitakin harvinaisia tapauksia posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES; ks. kohta 4.8). Raportoituja oireita olivat äkillisesti alkava vaikea päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, psyykkisen tilan muutokset, näköhäiriöt ja kouristuskohtaukset. PRES-oireet ovat yleensä palautuvia, mutta ne voivat edetä aivoinfarktiksi tai aivoverenvuodoksi. Diagnoosin ja hoidon viivästyminen voi johtaa pysyviin neurologisiin jälkiseurauksiin. Jos PRES-oireyhtymää epäillään, fingolimodihoito on lopetettava.

Aiempi immunosuppressantti- tai immunomodulaatiohoito

Fingolimodin tehoa ja turvallisuutta arvioivia tutkimuksia ei ole tehty koskien lääkityksen vaihtoa teriflunomidista, dimetyylifumaraatista tai alemtutsumabista fingolimodiin. Kun potilaat siirtyvät toisesta taudin kulkua muuntavasta lääkähoidosta fingolimodiin, on siirrossa otettava huomioon toisen lääkkeen eliminaatiopuoliintumisaika ja vaikutustapa, jotta välttyttäisiin additiiviselta immuunijärjestelmään kohdistuvalta vaikutukselta pitäen samalla riskin taudin uudelleenaktivoitumiselle mahdollisimman pienenä. Täydellisen veren kuvan (TVK:n) ottoa suositellaan ennen fingolimodihoidon aloittamista sen varmistamiseksi, että aiemman hoidon aiheuttamat immunologiset vaikutukset (esim. sytopenia) ovat korjaantuneet.

Fingolimodihoidon voi yleensä aloittaa välittömästi interferoni- tai glatirameeriasetaattihoidon lopettamisen jälkeen.

Dimetyylifumaraatin osalta tarvitaan riittävän pitkä washout-jakso (puhdistumisjakso), jotta TVK ehtisi korjaantua ennen fingolimodihoidon aloittamista.

Pitkän eliminaatiopuoliintumisaajan vuoksi natalizumabin poistuminen elimistöstä yleensä kestää jopa 2–3 kuukautta natalizumabihoidon lopettamisen jälkeen. Teriflunomidi on myös hitaasti plasmasta poistuva lääkeaine. Ilman eliminaatioprosessin nopeuttamista teriflunomidin poistuminen plasmasta voi viedä useista kuukausista aina kahteen vuoteen saakka. Teriflunomidista siirryttäessä suositellaan teriflunomidilääkkeen valmisteyhteenvedossa annettavien suositusten mukaista eliminaatioprosessin nopeuttamista tai vaihtoehtoisesti vähintään 3,5 kuukauden mittaista washout-jaksoa. Varovaisuutta on noudatettava mahdollisten samanaikaisten immunologisten vaikutusten varalta, kun potilaiden hoito vaihdetaan natalizumabista tai teriflunomidista fingolimodiin.

Alemtutsumabilla on merkittävät ja pitkäkestoiset immunosuppressiiviset vaikutukset. Koska näiden vaikutusten todellista kestoa ei tunneta, fingolimodihoidon aloittamista alemtutsumabihoidon jälkeen ei suositella, elleivät tällaisesta hoidosta saatavissa olevat hyödyt selvästi ylitä potilaan yksilöllisiä riskejä.

Päätös samanaikaisen pitkäkestoisen kortikosteroidihoidon käytöstä on syytä tehdä vasta huolellisen harkinnan jälkeen.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP450-induktorien kanssa

Fingolimodia on käytettävä varoen voimakkaiden CYP450-induktorien kanssa. Samanaikaista käyttöä mäkikuisman kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maligniteetit

Pahanlaatuiset ihomuutokset

Fingolimodihoidon saavilla potilailla on raportoitu tyvisolusyöpää ja muita ihokasvaimia, mm. melanoomaa, okasolusyöpää, Kaposin sarkoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa (ks. kohta 4.8). Valppaus ihomuutoksiin liittyen on perusteltua ja ihon tutkimista suositellaan lääkkeen käyttöä aloitettaessa ja tämän jälkeen 6–12 kuukauden välein kliininen arvio huomioon ottaen. Jos epäilyttäviä muutoksia havaitaan, potilas tulee lähettää dermatologille.

Pahanlaatuisten ihokasvainten riskin vuoksi fingolimodihoidon saavia potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle ilman aurinkosuojausta. Näille potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UV-B-valohoitoa eikä PUVA-hoitoa.

Lymfoomat

Tapauksia lymfoomista on ollut sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Raportoidut tapaukset olivat heterogeenisiä laadultaan, pääosin non-Hodgkinin lymfoomia, sekä B-solu- että T-solulymfoomia. Ihon T-solulymfoomatapauksia (mycosis fungoides) on havaittu. Yksi kuolemaan johtanut Epstein–Barrin viruksen (EBV) positiivinen B-solulymfooma on myös havaittu. Mikäli lymfoomaa epäillään, hoito tulee lopettaa.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sikiöön kohdistuvan riskin takia fingolimodi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava sikiöön kohdistuvasta riskistä, ja raskaustestin tulee olla negatiivinen. Tehokasta ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja 2 kk ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.6 sekä lääkärin tietopaketin sisältämät tiedot).

Tumefaktiiviset leesiot

MS-taudin pahenemisvaiheeseen liittyviä tumefaktiivisia leesioita on ilmoitettu harvinaisina tapauksina markkinoilletulon jälkeen. Jos pahenemisvaihe on vaikea, magneettikuvaus on tehtävä tumefaktiivisten leesioiden pois sulkemiseksi. Lääkärin on harkittava hoidon lopettamista tapauskohtaisesti ottaen huomioon yksilölliset hyödyt ja riskit.

Taudin uudelleenaktivoituminen (rebound) fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on harvoissa tapauksissa havaittu sairauden vaikea-asteista pahenemista potilailla, joiden fingolimodihoidon lopettaminen on lopetettu. Tätä on yleensä havaittu fingolimodihoidon lopettamista seuraavien 12 viikon kuluessa, mutta tapauksia on ilmoitettu myös jopa 24 viikon kuluttua fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen. Tästä syystä fingolimodihoidon lopettamisen yhteydessä on noudatettava varovaisuutta. Jos fingolimodihoidon lopettaminen katsotaan tarpeelliseksi, on otettava huomioon mahdollinen poikkeuksellisen vaikea-asteinen taudin uudelleenaktivoituminen ja potilaita on seurattava oleellisten oireiden ja löydösten varalta ja asianmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa (ks. kohta ”Hoidon lopettaminen” alla).

Hoidon lopettaminen

Jos fingolimodihoito päätetään lopettaa, puoliintumisaikaan perustuen fingolimodin poistumiseen verenkierrasta tarvitaan 6 viikon lääkitystauko (ks. kohta 5.2). Useimmilla potilailla lymfosyyttimäärät palautuvat asteittain normaaleiksi 1–2 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.1), joskin täydellinen tilanteen korjaantuminen voi joillakin potilailla vaatia merkittävästi pidemmän ajan. Muiden lääkehoitojen aloittaminen tänä aikana aiheuttaa samanaikaisen altistuksen fingolimodille. Varovaisuutta on noudatettava, koska immunosuppressanttien käyttö pian fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen voi aiheuttaa additiivisia vaikutuksia immuunijärjestelmässä.

Fingolimodihoidon lopettamisen yhteydessä on myös syytä varovaisuuteen ns. rebound-riskin vuoksi (ks. edellinen kohta ”Taudin uudelleenaktivoituminen (rebound) fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen”). Jos fingolimodihoidon lopettamista pidetään välttämättömänä, on potilaita hoidon lopettamisen yhteydessä seurattava mahdolliseen rebound-ilmioon liittyvien olennaisten oireiden varalta.

Vaikutukset serologisiin tutkimuksiin

Fingolimodi pienentää veren lymfosyyttimäärää jakamalla ne uudelleen sekundaarisiin imukudoselimiin ja siksi veren perifeerisiä lymfosyyttimääriä ei voida käyttää arvioimaan fingolimodilla hoidetun potilaan lymfosyyttien alaryhmien tilaa. Laboratoriotutkimuksissa, joissa käytetään kiertäviä mononukleaarisoluja, tarvitaan suurempia verimääriä, koska kiertävien lymfosyyttien määrä on pienentynyt.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin aikuisten, ja näin ollen aikuisia koskevat varoitukset ja varotoimet koskevat myös pediatria potilaita.

Etenkin seuraavat seikat on otettava huomioon, kun fingolimodia määrätään pediatrialle potilaille:

- varotoimia on noudatettava ensimmäisen annoksen yhteydessä (ks. ”Bradyarytmia” edellä). Kun potilas siirtyy 0,25 mg vuorokausiannoksesta 0,5 mg vuorokausiannokseen, suositellaan samoja varotoimia kuin ensimmäisen annoksen yhteydessä.
- kontrolloidussa pediatriassa D2311-tutkimuksessa kouristuskohtauksia, ahdistuneisuutta, masentuneisuutta ja masennusta raportoitiin fingolimodihoitoa saaneilla potilailla enemmän kuin interferonibeeta-1a-hoitoa saaneilla. Varovaisuutta on noudatettava tässä alaryhmäpopulaatiossa (ks. ”Pediatriset potilaat” kohdassa 4.8).
- yksittäistapauksina on havaittu lievää bilirubiiniarvojen kohoamista fingolimodihoidon saavilla pediatrialla potilailla
- on suositeltava, että pediatriset potilaat saavat nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotussarjat kokonaisuudessaan ennen fingolimodihoidon aloittamista (ks. ”Infektiot” edellä)
- tietoja on hyvin rajallisesti 10–12-vuotiaista lapsista, alle 40 kg painavista lapsista ja lapsista, joilla Tannerin vaihe on < 2 (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Näissä alaryhmissä on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä kliinisestä tutkimuksesta on saatavilla hyvin niukasti tietoja.
- pediatria potilaita koskevia pitkäaikaisturvallisuustietoja ei ole saatavilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antineoplastiset, immunomodulaatiiviset tai immunosuppressiiviset lääkkeet

Antineoplastisia, immunomodulaatiivisia tai immunosuppressiivisia hoitoja ei saa käyttää samanaikaisesti, koska hoidot voivat aiheuttaa additiivisia vaikutuksia immuunijärjestelmässä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun potilaat siirtyvät fingolimodihoitoon pitkävaikutteisista immuunijärjestelmään vaikuttavista lääkkeistä, kuten natalisumabista, teriflunomidista tai mitoksantronista (ks. kohta 4.4). Multippleiskleroosipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

samanaikaisiin pahenemisvaiheiden hoitoon käytettyihin lyhytkestoisiin kortikosteroidikuureihin ei liittynyt infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä.

Rokotus

Rokotusten teho voi olla heikentynyt fingolimodihoidon aikana ja kahden kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Koska eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviin rokotteisiin saattaa liittyä infektoriski, niitä ei pidä käyttää (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Bradykardiaa aiheuttavat lääkkeineet

Fingolimodin käyttöä yhdessä atenololin ja diltiatseemin kanssa on tutkittu. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, fingolimodihoidoa aloitettaessa sydämensyke hidastui vielä 15 %, kun fingolimodia käytettiin samanaikaisesti atenololin kanssa. Diltiatseemin käytön yhteydessä tällaista vaikutusta ei ole havaittu. Potentiaalisten additiivisten sydämensykkeeseen kohdistuvien vaikutusten vuoksi fingolimodihoidoa ei tule aloittaa potilaille, jotka käyttävät beetasalpaajia tai muita valmisteita, jotka saattavat alentaa sydämensykettä, kuten ryhmän Ia ja III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanavasalpaajat (kuten verapamiili tai diltiatseemi), ivabradiini, digoksiini, koliiniesteraasin vaikutusta estävät lääkkeet tai pilokarpiini (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos fingolimodihoidoa harkitaan tällaisille potilaille, on suositeltavaa konsultoida kardiologia näiden potilaiden siirtämisestä valmisteelle, joka ei hidasta sydämensykettä tai asianmukaisesta monitoroinnista hoitoa aloitettaessa. Vähintään yön yli kestävää pidennettyä monitorointia suositellaan, jos sydämensykettä hidastavaa lääkitystä ei voida lopettaa.

Muiden lääkkeineiden vaikutukset fingolimodin farmakokinetiikkaan

Fingolimodi metaboloituu pääasiassa CYP4F2:n kautta. Myös muut entsyymit, kuten CYP3A4, saattavat vaikuttaa sen metaboliaan, erityisesti jos kyseessä on CYP3A4:n voimakas induktio. Voimakkaiden kuljettajaproteiinien estäjien ei odoteta vaikuttavan fingolimodin dispoitioon. Fingolimodin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö johti fingolimodi- ja fingolimodifosfaattialtistuksen (AUC) 1,7-kertaiseen lisääntymiseen CYP4F2:n eston kautta. Varovaisuutta on noudatettava, kun käytetään valmisteita, jotka saattavat estää CYP3A4:ää (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, eräät makrolidit kuten klaritromysiini ja telitromysiini).

Samanaikainen annostelu vakaassa tilassa kahdesti päivässä annetun 600 mg karbamatsepiiniannoksen kanssa laskee fingolimodin ja sen metaboliittien AUC:tä noin 40 % yksittäisen 2 mg fingolimodiannoksen jälkeen. Muut voimakkaat CYP450-induktorit, kuten rifampisiini, fenobarbitaali, fenytoiini, efavirentsi ja mäkikuisma voivat laskea fingolimodin ja sen metaboliittien AUC:tä vähintään saman verran. Koska tämä voi heikentää valmisteen tehoa, on näiden yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta. Samanaikaista käyttöä mäkikuismen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Fingolimodin vaikutukset muiden lääkkeineiden farmakokinetiikkaan

Fingolimodi ei todennäköisesti vaikuta lääkkeineisiin, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP450-entsyymien tai tärkeimpien kuljettajaproteiinien substraattien välityksellä.

Fingolimodin ja siklosporiinin samanaikainen käyttö ei aiheuttanut muutosta siklosporiini- tai fingolimodialtistuksessa. Fingolimodin ei siksi odoteta muuttavan sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja.

Fingolimodin ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) samanaikainen anto ei aiheuttanut muutosta oraalisten ehkäisyvalmisteiden altistuksessa. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muita progestogenejä sisältävillä oraalisilla ehkäisyvalmisteilla, mutta fingolimodin ei odoteta vaikuttavan niiden altistukseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy naisille

Fingolimodi on vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Negatiivisen raskaustestin tulee olla saatavilla ennen hoidon aloittamista naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heitä tulee neuvoa sikiöön kohdistuvasta vakavasta riskistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä Fingolimod Orion -hoidon aikana ja vielä 2 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen, sillä fingolimodi poistuu elimistöstä noin 2 kuukauden kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Erytistoimia on lueteltu myös lääkärin tietopaketissa. Nämä toimet on suoritettava ennen fingolimodin määräämistä naispotilaille sekä hoidon aikana.

Jos fingolimodihoito lopetetaan raskauden suunnittelun vuoksi, tautiaktiivisuuden palaamisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Ihmisillä havaittuihin vaikutuksiin perustuen markkinoille tulon jälkeiset tiedot viittaavat siihen, että fingolimodin raskauden aikaiseen käyttöön liittyy huomattavien synnynäisten epämuodostumien riskin kaksinkertainen suurenema verrattuna koko väestöön (2–3 %; EUROCAT).

Yleisimmin raportoitiin seuraavia huomattavia epämuodostumia:

- synnynäiset sydänviat, kuten eteis- tai kammioväliseinän aukko, Fallot'n tetralogia
- munuaisten poikkeavuudet
- tuki- ja liikuntaelimistön poikkeavuudet.

Fingolimodin vaikutuksista synnytykseen ei ole tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien keskenmenoja ja elinten epämuodostumia, joita olivat etenkin yhteinen valtimorunko ja kammionväliseinän aukko (ks. kohta 5.3). Sfingosini-1-fosfaattireseptorin, johon fingolimodi vaikuttaa, tiedetään myös olevan osallisena verisuonien muodostumisessa alkiokehityksen aikana.

Tämän vuoksi fingolimodi on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Fingolimodihoito on lopetettava 2 kuukautta ennen raskaaksi tulemisen suunnittelua (ks. kohta 4.4). Jos raskaus alkaa fingolimodihoidon aikana, hoito on lopetettava. Potilaalle on järjestettävä hoitoon liittyvien sikiöhaittojen riskiä koskevaa neuvontaa ja tehtävä ultraäänitutkimuksia.

Imetys

Koe-eläimillä fingolimodi erittyy maitoon imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Fingolimodia käyttävät naiset eivät saa imettää, koska fingolimodi voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokituissa imeväisissä.

Hedelmällisyys

Prekliinisten tutkimusten perusteella ei ole viitettä siitä, että fingolimodin käyttöön liittyy lisääntynyt riski alentuneesta hedelmällisyydestä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fingolimodihoidolla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joskus voi kuitenkin esiintyä huimausta tai uneliaisuutta fingolimodihoitoa aloitettaessa. Kun fingolimodin käyttö aloitetaan, suositellaan potilaiden seuranta 6 tunnin ajan (ks. kohta 4.4 Bradyarytmia).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset (esiintyvyys $\geq 10\%$) 0,5 mg annoksella olivat päänsärky (24,5 %), maksaentsyymiarvojen suureneminen (15,2 %), ripuli (12,6 %), yskä (12,3 %), influenssa (11,4 %), sinuiitti (10,9 %) ja selkäkipu (10,0 %).

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut sekä markkinoilletulon jälkeisiin spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin tai kirjallisuudessa kuvattuihin tapauksiin perustuvat haittavaikutukset on ilmoitettu alla. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| Infektiot | |
|---|--|
| Hyvin yleinen: | Influenssa, sinuiitti |
| Yleinen: | Herpesvirusinfektiot, keuhkoputkitulehdus, savipuoli |
| Melko harvinainen: | Keuhkokuume |
| Tuntematon: | Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)**, kryptokokki-infektiot** |
| Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | |
| Yleinen: | Tyvisolusyöpä |
| Melko harvinainen: | Melanooma**** |
| Harvinainen: | Lymfooma***, okasolusyöpä**** |
| Hyvin harvinainen: | Kaposin sarkooma**** |
| Tuntematon: | Merkelinsolukarsinooma*** |
| Veri ja imukudos | |
| Yleinen: | Lymfopenia, leukopenia |
| Melko harvinainen: | Trombosytopenia |
| Tuntematon: | autoimmuunihemolyyttinen anemia***, perifeerinen ödeema*** |
| Immuunijärjestelmä | |
| Tuntematon: | Yliherkkyysoireyhtymät mukaan lukien ihottuma, urtikaria ja angioedeema hoidon aloituksessa*** |
| Psyykkiset häiriöt | |
| Yleinen: | Masennus |
| Melko harvinainen: | Masentunut mieliala |

| Hermosto | |
|--------------------|--|
| Hyvin yleinen: | Päänsärky |
| Yleinen: | Huimaus, migreeni |
| Melko harvinainen: | Kouristuskohtaus |
| Harvinainen: | Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)* |
| Tuntematon: | Taudin vaikea-asteinen paheneminen fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen*** |
| Silmät | |
| Yleinen: | Näön hämärtyminen |

| | |
|--|--|
| Melko harvinainen: | Makulaturvotus |
| Sydän | |
| Yleinen: | Bradykardia, eteis-kammiokatkos |
| Hyvin harvinainen: | T-aallon inversio*** |
| Verisuonisto | |
| Yleinen: | Hypertensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Hyvin yleinen: | Yskä |
| Yleinen: | Hengenahdistus |
| Ruoansulatuselimistö | |
| Hyvin yleinen: | Ripuli |
| Melko harvinainen: | Pahoinvointi*** |
| Maksa ja sappi | |
| Tuntematon: | Maksan akuutti vajaatoiminta*** |
| Iho ja ihonalainen kudος | |
| Yleinen: | Ekseema, hiusten lähtö, kutina |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Hyvin yleinen: | Selkäkipu |
| Yleinen: | Lihaskipu, nivelkipu |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Yleinen: | Voimattomuus |
| Tutkimukset | |
| Hyvin yleinen: | Maksaentsyymiarvojen suureneminen (alaniini transaminaasi-, gammaglutamyylitransferaasi- ja aspartaatti transaminaasi- arvojen suureneminen) |
| Yleinen: | Painon lasku***, veren triglyseridiarvojen suureneminen |
| Melko harvinainen: | Neutrofiilimäärän lasku |
| <p>* Yleisyysluokka perustuu arviolta noin 10 000 potilaan fingolimodialtistukseen kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>** PML:ää ja kryptokokki-infektioita (mukaan lukien kryptokokkimeningiittitapauksia) on raportoitu markkinoilletulon jälkeen (ks. kohta 4.4).</p> <p>*** Haittavaikutukset spontaaniraporteista ja kirjallisuudesta.</p> <p>**** Yleisyysluokka ja riskin arviointi perustuivat arviolta yli 24 000 potilaan altistumiseen fingolimodille (0,5 mg) kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.</p> | |

Eriyisten haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Kliinisissä multipeliskleroositutkimuksissa infektioiden (65,1 %) kokonaisesiintyvyys 0,5 mg:n annosta saaneiden ryhmässä oli samanlainen kuin lumelääkeryhmässä. Fingolimodia saaneilla potilailla alahengitystieinfektiot, pääasiassa keuhkoputkentulehdus ja vähäisemmässä määrin herpesinfektiot ja keuhkokuume, olivat kuitenkin yleisempiä.

Joitakin yleistyneitä herpesinfektiotapauksia, myös kuolemaan johtaneita, on raportoitu myös 0,5 mg annoksella.

Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on raportoitu opportunististen patogeenien aiheuttamia infektoita (esim. varicella zoster -virusinfektio [VZV], John Cunningham viruksen [JCV] aiheuttama progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia, herpes simplex -virusinfektio [HSV]) sekä sieni- (esim. kryptokokki mukaan lukien kryptokokkimeningiitti) tai bakteeri-infektiota (esim. epätyypillinen mykobakteeri); jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Papilloomavirusinfektioita (HPV), mukaan lukien papilloomaa, dysplasia, syylät ja HPV-infektioon liittyvä syöpä, on raportoitu fingolimodihoidon aikana markkinoilletulon jälkeen (ks. kohta 4.4). Fingolimodin immunosuppressiivisten ominaisuuksien takia on harkittava HPV-rokotetta ennen fingolimodihoidon aloittamista rokotussuosituksien huomioiden. Syöpäseulonta, papakoe mukaan lukien, on suositeltavaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Makulaturvotus

Kliinisissä multipeliskleroositutkimuksissa makulaturvotusta ilmeni 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat 0,5 mg:n suositusannosta ja 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat suurempaa 1,25 mg:n annosta. Suurin osa tapauksista todettiin 3–4 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Joillakin potilailla ilmeni näön hämärtymistä tai heikentynyttä näöntarkkuutta, mutta jotkut potilaista olivat oireettomia ja heillä tila todettiin rutiineissa oftalmologisissa tutkimuksissa. Makulaturvotus yleensä väheni tai parani itsestään hoidon lopettamisen jälkeen. Uusiutumiskäytännön uudelleenaloittamisen jälkeen ei ole tutkittu.

Makulaturvotuksen ilmaantuvuus on lisääntynyt multipeliskleroosipotilailla, jotka ovat aiemmin sairastaneet uveittiä (17 % potilailla, joilla on aiemmin ollut uveittiä ja 0,6 % potilailla, joilla ei aiemmin ole ollut uveittiä). Fingolimodin käyttöä ei ole tutkittu multipeliskleroosipotilailla, joilla on diabetes, johon liittyy suurentunut makulaturvotuksen riski (ks. kohta 4.4). Munuaissirrepotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana diabetesta sairastavia, fingolimodihoidon 2,5 mg:n ja 5 mg:n annoksilla aiheutti makulaturvotuksen ilmaantuvuuden lisääntymisen 2-kertaiseksi.

Bradycardia

Hoidon aloittamisesta seuraa ohimenevä sydämensykkeen hidastuminen ja siihen voi myös liittyä eteis-kammiojohtumisen viivästymistä. Kliinisissä multipeliskleroositutkimuksissa maksimaalinen sydämensykkeen hidastuminen todettiin 6 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta ja keskimääräinen hidastuminen fingolimodin 0,5 mg -annoksella oli 12–13 lyöntiä minuutissa. Sydämen sykkeitä, jotka olivat alle 40 lyöntiä minuutissa aikuisilla ja alle 50 lyöntiä minuutissa lapsilla, todettiin harvoin 0,5 mg fingolimodia saaneilla potilailla. Keskimääräinen sydämensyke palautui lähtötasoa kohti yhden kuukauden kuluessa pitkäaikaishoidon aloittamisesta. Bradykardia oli yleensä oireetonta, mutta joillakin potilailla oli lieviä tai kohtalaisia oireita, mukaan lukien verenpaineen laskua, huimausta, väsymystä ja/tai sydämen tykytystä, jotka hävisivät 24 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Kliinisissä multipeliskleroositutkimuksissa todettiin ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkoksia (EKG:ssä todettu pidentynyt PR-aika) hoidon aloittamisen jälkeen aikuisilla ja pediatriassa potilailla. Aikuisten kliinisissä tutkimuksissa näitä havaittiin 4,7 %:lla potilaista, jotka saivat 0,5 mg fingolimodia, 2,8 %:lla potilaista, jotka saivat lihakseen annettavaa interferonibeeta-1a:ta ja 1,6 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Toisen asteen eteis-kammiokatkoksia todettiin alle 0,2 %:lla aikuispotilaista, jotka saivat fingolimodia 0,5 mg:aa. Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä, 6 tunnin seurannan aikana ilmenneitä ohimeneviä ja spontaanisti palautuneita täydellisiä eteis-kammiokatkostapauksia on raportoitu ensimmäisen fingolimodiannoksen jälkeen. Potilaiden tila korjaantui itsestään. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut johtumishäiriöt olivat yleensä ohimeneviä, oireettomia ja loppuivat 24 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta. Vaikka useimmat potilaat eivät tarvitse lääketieteellisiä hoitotoimenpiteitä, yksi fingolimodi 0,5 mg:n hoitoryhmän potilas sai isoprenaliinia oireettomaan Mobitz I -tyyppiseen toisen asteen eteis-kammiokatkokseen.

Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä viivästyneesti ilmenneitä tapahtumia, mukaan lukien ohimenevä asystolia ja selittämätön kuolemantapaus, on esiintynyt 24 tunnin sisällä ensimmäisestä annoksesta. Sekoittavina tekijöinä on ollut samanaikaisesti käytettyjä lääkevalmisteita ja/tai aiempi sairaus. Fingolimodin vaikutusta tapauksiin ei varmuudella tiedetä.

Verenpaine

Kliinisissä multipeliskleroositutkimuksissa fingolimodi 0,5 mg:n käyttöön liittyi keskimäärin noin 3 mmHg:n suuruinen systolisen verenpaineen ja noin 1 mmHg:n suuruinen diastolisen verenpaineen nousu, joka ilmaantui noin 1 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tämä nousu säilyi hoitoa jatkettaessa. Kohonnutta verenpainetta raportoitiin 6,5 %:lla 0,5 mg fingolimodia saaneista ja 3,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja ensimmäisenä hoitopäivänä ilmenneitä hypertensiotapauksia, jotka saattavat edellyttää joko verenpainelääkitystä tai fingolimodihoidon keskeyttämistä (ks. myös kohta 4.4 Verenpaineeseen kohdistuvat vaikutukset).

Maksan toiminta

Fingolimodihoidoa saaneilla aikuisilla ja pediatriassa multipeliskleroosipotilailla on ilmoitettu maksaentsyymiarvojen suurenemista. Kliinisissä tutkimuksissa todettiin 8,0 %:lla 0,5 mg fingolimodia saaneista aikuispotilaista oireetonta ALAT-arvojen nousua seerumissa ≥ 3 x viitearvon yläraja ja 1,8 %:lla nousu oli ≥ 5 x viitearvon yläraja. Joillakin potilailla maksan transaminaasiarvojen nousu toistui, kun hoito aloitettiin uudelleen, mikä tukee yhteyttä lääkkeeseen. Kliinisissä tutkimuksissa transaminaasiarvojen suurenemista ilmeni missä tahansa vaiheessa hoitoa, joskin suurin osa tapauksista todettiin ensimmäisten 12 kuukauden kuluessa. ALAT-arvot palautuivat normaaleiksi noin 2 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen. Pienellä joukolla potilaita (n = 10, 1,25 mg:n annos; n = 2, 0,5 mg:n annos), joilla ilmeni ALAT-arvojen nousua ≥ 5 x viitearvon yläraja ja jotka jatkoivat fingolimodihoidoa, ALAT-arvot palautuivat normaaleiksi suurin piirtein 5 kuukauden kuluessa (ks. myös kohta 4.4 Maksan toiminta).

Hermosto

Kliinisissä tutkimuksissa suurempia fingolimodiannoksia (1,25 tai 5,0 mg) saaneilla potilailla esiintyi harvinaisina tapauksina hermostoon liittyviä tapahtumia, joita olivat iskeemiset ja hemorragiset aivohalvaukset sekä epätyypilliset neurologiset häiriöt, kuten akuutin disseminoituneen enkefalomyeliitin (ADEM) kaltaiset tapaukset.

Kouristuskohtauksia, status epilepticus mukaan lukien, on ilmoitettu fingolimodin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen.

Verisuonisto

Perifeerisiä ahtauttavia valtimosairauttapauksia esiintyi harvoin potilailla, joita hoidettiin suuremmalla fingolimodi-annoksella (1,25 mg).

Hengityselimet

Fingolimodihoidon aikana havaittiin vähäistä annosriippuvaista uloshengityksen tilavuuden (FEV1) ja keuhkojen diffuusiokapasiteetin (DLco) pienenemistä, jotka alkoivat ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja säilyivät sen jälkeen muuttumattomana. Kun hoitoa oli jatkettu 24 kuukautta, prosentuaalinen vähennys lähtötilanteesta FEV1:n ennustearvoon nähden oli 0,5 mg fingolimodia saaneilla 2,7 % ja lumelääkettä saaneilla 1,2 %. Ero korjaantui, kun hoito lopetettiin. 24 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. DLco-arvo oli pienentynyt 0,5 mg fingolimodia saaneilla 3,3 % ja lumelääkettä saaneilla 2,7 % (ks. myös kohta 4.4 Hengitykseen kohdistuvat vaikutukset).

Lymfoomat

Eriyypisiä lymfoomia on esiintynyt sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut Epstein-Barrin virus (EBV) -positiivinen B-

solulymfooma. Non-Hodgkin -lymfoomien (B- ja T-solu) esiintymistiheys kliinisissä tutkimuksissa oli suurempi, kuin mitä sen yleensä odotetaan olevan normaaliväestössä. Joitakin T-solulymfoomatapauksia, mukaan lukien ihon T-solulymfooma (mycosis fungoides), ilmoitettiin myös markkinoille tulon jälkeen (ks. myös kohta 4.4 Maligniteetit).

Hemofagosyyttinen oireyhtymä

Fingolimodilla hoidetuilla potilailla on infektion yhteydessä raportoitu erittäin harvinaisia kuolemaan johtaneita hemofagosyyttisiä oireyhtymätapauksia (haemophagocytic syndrome [HPS]). HPS on harvinainen tila, jota on kuvattu infektioiden, immunosuppression ja erilaisten autoimmuunisairauksien yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Kontrolloidussa pediatrisessa D2311-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) turvallisuusprofiili fingolimodia (0,25 mg tai 0,5 mg vuorokaudessa) käytävillä pediatrisilla potilailla (10 - < 18-vuotiailla) oli kokonaisuutena samankaltainen kuin aikuispotilailla. Tutkimuksessa havaittiin kuitenkin enemmän neurologisia ja psyykkisiä häiriöitä. Tässä alaryhmässä on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä kliinisestä tutkimuksesta tietoja on saatavilla hyvin niukasti.

Pediatrisessa tutkimuksessa kouristuskohtauksia raportoitiin 5,6 %:lla fingolimodia saaneista potilaista ja 0,9 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista.

Masennus ja ahdistuneisuus ovat tunnetusti yleisempiä MS-potilailla. Masennusta ja ahdistuneisuutta on raportoitu myös fingolimodia käyttävillä pediatrisilla potilailla.

Yksittäistapauksina on havaittu lievää bilirubiiniarvojen kohoamista fingolimodihoidoa saaneilla pediatrisilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto. www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Terveet vapaaehtoiset aikuiset sietivät suositusannokseen (0,5 mg) nähden 80-kertaisia kerta-annoksia hyvin. Kun annos oli 40 mg, 5 tutkittavaa 6:sta raportoi lievää puristavaa tunnetta tai epämukavuutta rinnassa, mikä oli kliinisesti yhdenmukaista pienten ilmäteiden reaktiivisuuden kanssa.

Fingolimodi voi aiheuttaa bradykardiaa hoitoa aloitettaessa. Sydämensykkeen hidastuminen alkaa yleensä tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta ja on voimakkaimmillaan 6 tunnin sisällä. Fingolimodin negatiivinen kronotrooppinen vaikutus jatkuu yli näiden 6 tunnin ja heikkenee asteittain seuraavien hoitopäivien aikana (ks. yksityiskohdat kohdasta 4.4). Tapauksia hitaasta eteis-kammiojohtumisesta mukaan lukien yksittäisiä tapauksia ohimenevistä, spontaanisti korjautuvista täydellisistä eteis-kammiokatkoksista on raportoitu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos yliannostus on ensimmäinen fingolimodin altistus, on tärkeätä seurata potilasta jatkuvalla (reaaliaikaisella) EKG-monitoroinnilla ja mitata sydämensyke sekä verenpaine kerran tunnissa vähintään ensimmäisten 6 tunnin ajan (ks. kohta 4.4).

Lisäksi, jos 6 tunnin jälkeen sydämensyke on alle 45 lyöntiä minuutissa aikuisilla, alle 55 lyöntiä minuutissa vähintään 12-vuotiailla pediatriassa potilailla tai alle 60 lyöntiä minuutissa 10– < 12-vuotiailla pediatriassa potilailla tai 6 tunnin kohdalla ensimmäisen annoksen ottamisesta otetussa EKG:ssä on uusi toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkos tai QTc-aika ≥ 500 millisekuntia, monitorointia on jatkettava vähintään yön yli, kunnes tila on korjaantunut. Minä ajankohtana tahansa ilmaantuneen uuden kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksen tapauksessa monitorointia on myös jatkettava vähintään yön yli.

Dialyysi tai plasmanvaihto ei poista fingolimodia elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA27

Vaikutusmekanismi

Fingolimodi on sfingosini-1-fosfaattireseptorin modulaattori. Fingolimodi metaboloituu sfingosinikinaasin välityksellä aktiiviseksi metabolitiksi fingolimodifosfaatiksi. Fingolimodifosfaatti sitoutuu pieninä nanomolaarisina pitoisuuksina lymfosyyttien pinnalla sijaitsevaan sfingosini-1-fosfaatti (S1P) – reseptoriin 1, ja läpäisee helposti veriaivoesteen sitoutuakseen S1P-reseptoriin 1 keskushermoston (CNS) hermosoluissa. Fingolimodifosfaatti toimii S1P-reseptoreiden funktionaalisenä antagonistina lymfosyyteissä ja estää siten lymfosyyttejä poistumasta imusolmukkeista ja aikaansaa pikemminkin lymfosyyttien uudelleenjakautumisen kuin depleetion. Eläinkokeet ovat osoittaneet tämän uudelleenjakautumisen vähentävän patogeenisten lymfosyyttien, kuten pro-inflammatoristen Th17-solujen, infiltraatiota CNS:ään, jossa ne olisivat osallisena hermotulehduksessa ja hermokudosvauriossa. Eläintutkimukset ja *in vitro* -kokeet viittaavat siihen, että fingolimodi saattaa myös toimia vaikuttamalla hermosolujen pinnalla oleviin S1P-reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lymfosyyttimäärä veressä vähenee noin 75 %:iin lähtötilanteesta, kun ensimmäisestä 0,5 mg:n fingolimodiannoksesta on kulunut 4–6 tuntia. Kun päivittäistä annostusta jatketaan, lymfosyyttimäärä vähenee edelleen seuraavan kahden viikon ajan ja on alimmillaan noin 500 solua/mikrolitra tai noin 30 % lähtötilanteesta. Potilaista 18 %:lla lymfosyyttimäärä oli alimmillaan alle 200 solua/mikrolitra vähintään kerran. Pitkäaikainen päivittäinen annostus pitää lymfosyyttimäärät pieninä. Suurin osa T- ja B-lymfosyyteistä kulkee säännöllisesti imukudoselinten läpi ja fingolimodi vaikuttaa pääsääntöisesti näihin soluihin. Noin 15–20 % T-lymfosyyteistä on fenotyybiltään efektorimuistisoluja, jotka ovat tärkeitä perifeeriselle immuunivalvonnalle. Fingolimodi ei vaikuta tähän lymfosyytin alatyppiin, koska ne eivät yleensä kulje imukudoselimiin. Perifeerisen lymfosyyttimäärän suureneminen on ilmeistä muutaman päivän kuluttua fingolimodihoidon lopettamisesta ja normaaliarvot saavutetaan yleensä yhden tai kahden kuukauden kuluessa. Pitkäaikainen fingolimodiannostus johtaa lievään neutrofiilien määrän laskuun eli suunnilleen 80 %:iin lähtöarvosta. Fingolimodi ei vaikuta monosyytteihin.

Hoitoa aloitettaessa fingolimodi aiheuttaa ohimenevää sydämen syketaajuuden ja eteis-kammiojohtumisen hidastumista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Syketaajuuden hidastuminen on suurimmillaan annosta seuraavan 6 tunnin aikana ja 70 % negatiivisesta kronotrooppisesta vaikutuksesta ilmenee ensimmäisen vuorokauden aikana. Kun hoitoa jatketaan, syketaajuus palautuu perustasolle kuukauden

kuluessa. Fingolimodin aiheuttama syketaajuuden hidastuminen voidaan kumota parenteraalisesti annettavalla atropiinilla tai isoprenaliinilla. Inhaloidulla salmeterolilla on myös osoitettu vähäinen sydämensykeä nopeuttava vaikutus. Kun fingolimodihoito aloitetaan, ennenaikaiset eteisupistukset lisääntyvät, mutta eteisvärinät/flutterit tai kammiooperäiset rytmihäiriöt tai ektopiat eivät lisäänty. Fingolimodihoitoon ei liity sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä. Fingolimodihoito ei vaikuta autonomisiin vasteisiin sydämessä, mukaan lukien diurnaaliainen sydämensykkeen vaihtelu ja kuormituksen aiheuttamat muutokset.

S1P4 on voinut osittain edistää vaikutusta mutta ei ollut pääasiallinen reseptori, josta aiheutui imukudosdepleetio. Bradykardian ja vasokonstriktion vaikutusmekanismia tutkittiin myös *in vitro* marsuilla ja eristetyssä kaniinin aortassa ja sepelvaltimossa. Todettiin, että bradykardia voi välittyä pääasiassa sisäänpäin johtavan kaliumkanavan tai G-proteiinin aktivoiman sisäänpäin johtavan K⁺-kanavan (IKACH/GIRK) aktivaation kautta ja että vasokonstriktio näyttää välittyvän Rho-kinaasi- ja kalsiumriippuvaisen mekanismin kautta.

Kun fingolimodia annetaan kerta- tai toistuvina annoksina 0,5 mg ja 1,25 mg kahden viikon ajan, ei siihen liity havaittavissa olevaa hengitysteiden virtausvastuksen lisääntymistä FEV1-arvolla ja uloshengitysnopeudella (FEF) 25–75 mitattuna. Fingolimodin ≥ 5 mg:n kerta-annoksiin (10-kertainen suositeltuun annokseen nähden) liittyy kuitenkin annosriippuvaista hengitysteiden virtausvastuksen lisääntymistä. Kun fingolimodia annetaan toistuvina annoksina 0,5 mg, 1,25 mg tai 5 mg, ei siihen liity heikentynyttä hapettumista tai hapen desaturatiota rasituksessa tai hengitysteiden reagoivuuden lisääntymistä metakoliinille. Fingolimodilla hoidettujen bronkodilatorinen vaste sisään hengitettävälle beeta-agonisteille on normaali.

Kliininen teho ja turvallisuus

Fingolimodin teho on osoitettu kahdessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin fingolimodin kerran vuorokaudessa annettavia 0,5 mg:n ja 1,25 mg:n annoksia aikuispotilailla, joilla oli aaltomainen multipeliskleroosi (relapsing-remitting MS; RRM). Kummassakin tutkimuksessa aikuispotilailla oli ollut ≥ 2 pahenemisvaihetta viimeksi kuluneiden 2 vuoden aikana tai ≥ 1 pahenemisvaihe viimeksi kuluneen vuoden aikana. Potilaiden EDSS-pisteet (Expanded Disability Status Score) olivat 0–5,5. Fingolimodin myyntilupapäätöksen jälkeen valmistui kolmas, samaa aikuispotilaspopulaatiota koskenut tutkimus.

D2301 (FREEDOMS) -tutkimus oli 2 vuoden pituinen satunnaistettu, kaksoissokko, lumelääkekontrolloitu faasin III tutkimus, johon osallistui 1 272 potilasta (425 sai 0,5 mg:n annosta, 429 sai 1,25 mg:n annosta, 418 sai lumelääkettä). Lähtötilanteen muuttujien mediaanit olivat: ikä 37 vuotta, sairauden kesto 6,7 vuotta ja EDSS-pisteytyks 2,0. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 1. Merkittäviä eroja ei todettu 0,5 mg:n ja 1,25 mg:n annoksen välillä kummankaan vastemuuttujan suhteen.

Taulukko 1

Tutkimus D2301 (FREEDOMS): päätulokset

| | Fingolimodi 0,5 mg | Lumelääke |
|--|-------------------------------|------------------|
| Kliiniset vaste muuttujat | | |
| Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen vastemuuttuja) | 0,18** | 0,40 |
| Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut tapahtunut pahenemisvaihetta 24 kk kuluessa | 70 %** | 46 % |
| Niiden potilaiden osuus, joilla toiminnan vajuus oli edennyt 3 kk:n kohdalla† | 17 % | 24 % |
| Riskisuhde (hazard ratio) (95 % luottamusväli) | 0,70 (0,52, 0,96)* | |
| MRI vaste muuttujat | | |
| 24 kk kohdalla ilmenneiden uusien tai | 0,0 (2,5)** | 5,0 (9,8) |

| | | |
|---|---------------|-------------|
| laajentuneiden T2-lesioiden mediaani (keskiarvo) | | |
| Gadoliniumilla (Gd) tehostuvien leesioiden mediaani (keskiarvo) 24 kk kohdalla | 0,0 (0,2)** | 0,0 (1,1) |
| Aivojen kokonaistilavuuden prosentuaalisen muutoksen mediaani (keskiarvo) 24 kk aikana | -0,7 (-0,8)** | -1,0 (-1,3) |
| †Toimintavajeen eteneminen on määritelty EDSS-pisteityksen suurenemisena 1 pisteellä, joka vahvistettiin 3 kuukauden kuluttua **p < 0,001, *p < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen Kaikki kliinisten vastemuuttujien analyysit tehtiin hoitoaikkeen mukaisina (intent-to-treat). MRI-analyyseissä käytettiin arviointikelpoista materiaalia. | | |

Potilailla, jotka olivat mukana 24 kuukauden pituisen FREEDOMS -tutkimuksen loppuun saakka, oli mahdollisuus osallistua annossokkoutettuun jatkotutkimukseen (D2301E1) ja saada fingolimodia. Kaiken kaikkiaan 920 potilasta tuli mukaan tutkimukseen (331 jatkoi 0,5 mg annoksella, 289 jatkoi 1,25 mg annoksella, 155 siirtyi lumelääkkeestä annokseen 0,5 mg ja 145 siirtyi lumelääkkeestä annokseen 1,25 mg). 12 kuukauden kuluttua (kk 36) 856 potilasta (93 %) oli vielä mukana tutkimuksessa. Kuukauden 24 ja 36 välisenä aikana vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrä (annual relapse rate, ARR) perustutkimuksessa 0,5 mg fingolimodia saaneilla ja tällä annoksella jatkaneilla potilailla oli 0,17 (0,21 perustutkimuksessa). Potilailla, jotka siirtyivät lumelääkkeestä 0,5 mg fingolimodiannokseen ARR oli 0,22 (0,42 perustutkimuksessa).

Vastaavanlaiset tulokset saatiin kahden vuoden pituisesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta faasin III toistotutkimuksesta (D2309; FREEDOMS 2), johon osallistui 1 083 potilasta, joilla oli relapsoiva-remittoiva MS (358 annoksella 0,5 mg, 370 annoksella 1,25 mg, 355 lumelääkkeellä). Lähtötilanteen muuttujien mediaanit olivat: ikä 41 vuotta, sairauden kesto 8,9 vuotta, EDSS-pisteitys 2,5.

Taulukko 2

Tutkimus D2309 (FREEDOMS 2): päätulokset

| | Fingolimodi 0,5 mg | Lumelääke |
|--|-----------------------|---------------|
| Kliiniset vaste muuttujat | | |
| Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen vastemuuttuja) | 0,21** | 0,40 |
| Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut pahenemisvaihetta 24 kk kuluessa | 71,5%** | 52,7 % |
| Niiden potilaiden osuus, joilla toiminnan vajeus oli edennyt 3 kk:n kohdalla† | 25 % | 29 % |
| Riskisuhde (hazard ratio) (95 % luottamusväli) | 0,83 (0,61, 1,12) | |
| MRI vaste muuttujat | | |
| 24 kk kohdalla ilmenneiden uusien tai laajentuneiden T2-lesioiden mediaani (keskiarvo) | 0,0 (2,3)** | 4,0 (8,9) |
| Gadoliniumilla (Gd) tehostuvien leesioiden mediaani (keskiarvo) 24 kk kohdalla | 0,0 (0,4)** | 0,0 (1,2) |
| Aivojen kokonaistilavuuden prosentuaalisen muutoksen mediaani (keskiarvo) 24 kk aikana | -0,71 (-0,86)** | -1,02 (-1,28) |
| †Toimintavajeen eteneminen on määritelty EDSS-pisteityksen suurenemisena 1 pisteellä, joka vahvistettiin 3 kuukauden kuluttua **p < 0,001 verrattuna lumelääkkeeseen Kaikki kliinisten vastemuuttujien analyysit tehtiin hoitoaikkeen mukaisina (intent-to-treat). MRI-analyyseissä käytettiin arviointikelpoista materiaalia. | | |

D2302 (TRANSFORMS) -tutkimus oli 1 vuoden pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu (double-blind, double-dummy), aktiivikontrolloitu (interferonibeeta-1a) faasin III tutkimus, johon osallistui 1 280 potilasta (429 sai 0,5 mg:n annosta, 420 sai 1,25 mg:n annosta, 431 sai interferonibeeta-1a:ta 30 mikrogrammaa lihakseen annettavana pistoksena kerran viikossa). Lähtötilanteen muuttujien mediaanit olivat: ikä 36 vuotta, sairauden kesto 5,9 vuotta ja EDSS-pisteytys 2,0. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 3. Merkitseviä eroja ei todettu 0,5 mg:n ja 1,25 mg:n annoksen välillä kummankaan vastemuuttujan suhteen.

Taulukko 3
Tutkimus D2302 (TRANSFORMS): päätulokset

| | Fingolimodi 0,5 mg | Interferoni beta-1a, 30 µg |
|---|-------------------------------|---------------------------------------|
| Kliiniset vaste muuttujat | | |
| Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen vastemuuttuja) | 0,16** | 0,33 |
| Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut tapahtunut pahenemisvaihetta 12 kk kuluessa | 83 %** | 71 % |
| Niiden potilaiden osuus, joilla toiminnan vajuus oli edennyt 3 kk:n kohdalla † Riskisuhde (hazard ratio) (95 % luottamusväli) | 6 % 0,71 (0,42, 1,21) | 8 % |
| MRI vaste muuttujat | | |
| 12 kk kohdalla ilmenneiden uusien tai laajentuneiden T2-leesioiden mediaani (keskiarvo) | 0,0 (1,7)* | 1,0 (2,6) |
| Gadoliniumilla (Gd) tehostuvien leesioiden mediaani (keskiarvo) 12 kk kohdalla | 0,0 (0,2)** | 0,0 (0,5) |
| Aivojen kokonaistilavuuden prosentuaalisen muutoksen mediaani (keskiarvo) 12 kk aikana | -0,2 (-0,3)** | -0,4 (-0,5) |
| †Toimintavajeen eteneminen on määritelty EDSS-pisteytyksen suurenemisena 1 pisteellä, joka vahvistettiin 3 kuukauden kuluttua *p < 0,01, **p < 0,001, verrattuna interferonibeeta-1a:han Kaikki kliinisten vastemuuttujien analyysit tehtiin hoitoaikkeen mukaisina (intent-to-treat). MRI-analyyseissä käytettiin arviointikelpoista materiaalia. | | |

Potilailla, jotka olivat mukana 12 kuukauden pituisen TRANSFORMS-tutkimuksen loppuun saakka, oli mahdollisuus osallistua annossokkoutettuun jatkotutkimukseen (D2301E1) ja saada fingolimodia. Kaiken kaikkiaan 1 030 potilasta tuli mukaan tutkimukseen (356 jatkoi 0,5 mg annoksella, 330 jatkoi 1,25 mg annoksella, 167 siirtyi beetainterferoni-1a-lääkityksestä annokseen 0,5 mg ja 174 siirtyi beetainterferoni-1a-lääkityksestä annokseen 1,25 mg). 12 kuukauden kuluttua (kk 24) 882 potilasta (86 %) oli vielä mukana tutkimuksessa. Kuukauden 12 ja 24 välisenä aikana perustutkimuksessa 0,5 mg fingolimodia saaneilla ja tällä annoksella jatkaneilla potilailla ARR oli 0,20 (0,19 perustutkimuksessa). Potilailla, jotka siirtyivät beetainterferoni-1a:sta 0,5 mg fingolimodiannokseen ARR oli 0,33 (0,48 perustutkimuksessa).

D2301- ja D2302-tutkimusten yhdistetyt tulokset osoittivat yhdenmukaista ja tilastollisesti merkitsevää vähenemistä vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrässä verrokkiin verrattuna sukupuolen, iän, aiemman multipeliskleroosihoidon, taudin aktiivisuuden tai toimintavajeen mukaan lähtötilanteessa määritellyissä alaryhmissä.

Kliinisen tutkimustiedon lisäanalyysit osoittavat yhdenmukaista tehoa erittäin aktiivista relapsoivaa-remittoivaa multipeliskleroosia sairastavien potilaiden alaryhmissä.

Pediatriset potilaat

Kerran vuorokaudessa otettavien 0,25 mg tai 0,5 mg fingolimodiannosten (paino- ja altistusmittausten perusteella valittu annos) teho ja turvallisuus on varmistettu 10– < 18-vuotiailla aaltomaista MS-tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla.

D2311-tutkimus (PARADIGMS) oli kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu kaksoislumetutkimus, jonka kesto oli joustava (enintään 24 kk) ja johon osallistui 215 potilasta (ikä 10– < 18 v; n = 107 fingolimodiryhmässä ja 108 interferoni beta-1a-ryhmässä [30 mikrog injektio lihakseen kerran viikossa]).

Lähtötilanteen ominaisuuksien mediaaniarvot olivat: ikä 16 v, taudin kesto 1,5 v ja EDSS-pistemäärä 1,5. Valtaosalla potilaista Tannerin vaihe oli vähintään 2 (94,4 %) ja paino > 40 g (95,3 %). Kaiken kaikkiaan potilaista 180 (84 %) oli loppuun asti mukana päähoitovaiheessa, jossa käytettiin tutkimuslääkettä (n = 99 [92,5 %] fingolimodiryhmässä, 81 [75 %] interferoni beta-1a-ryhmässä). Tutkimustulokset esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4

Tutkimus D2311 (PARADIGMS): päätulokset

| | Fingolimodi 0,25 mg tai 0,5 mg | Interferoni beta-1a, 30 mikrog |
|--|---|---|
| Kliiniset vaste muuttujat | N=107 | N=107# |
| Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen vastemuuttuja) | 0,122** | 0,675 |
| Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut pahenemisvaihetta 24 kk aikana | 85,7** | 38,8 |
| MRI vaste muuttujat | | |
| Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden vuosittainen määrä | n=106 | n=102 |
| Korjattu keskiarvo | 4,393** | 9,269 |
| Gadoliniumilla (Gd) tehostuvien T1-leesioiden määrä per kuvaus 24 kk kohdalla | n=106 | n=101 |
| Korjattu keskiarvo | 0,436** | 1,282 |
| Aivoatrofian vuosittainen määrä lähtötilanteen ja 24 kk välisenä aikana | n=96 | n=89 |
| Pienimmän neliösumman keskiarvo | -0,48* | -0,80 |
| #Yksi potilas, joka oli satunnaistettu saamaan interferoni beta-1a:ta injektiona lihakseen, ei pystynyt nielemään kaksoislumelääkettä ja lopetti osallistumisen tutkimukseen. Potilas suljettiin pois koko analyysipopulaatiosta ja turvallisuuspopulaatiosta. *p < 0,05, **p < 0,001, verrattuna interferoni beta-1a:han. Kaikki kliinisten vastemuuttujien analyysit koskivat koko analyysipopulaatiota. | | |

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettiset tiedot on kerätty terveistä vapaaehtoisista aikuisista, aikuisista munuaissirrepotilaista ja aikuisista multippeliskleroosipotilaista.

Farmakologisesti aktiivinen tehosta vastaava metaboliitti on fingolimodifosfaatti.

Imeytyminen

Fingolimodi imeytyy hitaasti (t_{max} 12–16 tuntia) ja laajasti (≥ 85 %). Suun kautta otetun lääkkeen ilmeinen absoluuttinen hyötyosuus on 93 % (95 % luottamusväli: 79–111 %). Vakaan tilan pitoisuus veressä saavutetaan 1–2 kuukauden kuluessa kerran vuorokaudessa otettavan annoksen jälkeen ja vakaan tilan pitoisuudet ovat suunnilleen 10 kertaa suuremmat kuin aloitusannoksella.

Ruokailu ei muuta fingolimodin C_{max}-arvoa tai altistusta (AUC). Fingolimodifosfaatin C_{max}-arvo pieneni hieman 34 %:lla mutta AUC-arvo ei muuttunut. Siksi fingolimodia voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään vatsaan (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Fingolimodi jakautuu laajasti punasoluihin ja fraktio verisoluihin on 86 %. Fingolimodifosfaatin kertymä verisoluihin on pienempi, < 17 %. Fingolimodi ja fingolimodifosfaatti sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin (> 99 %).

Fingolimodi jakautuu laajasti kudoksiin ja sen jakautumistilavuus on noin 1 200±260 litraa. Tutkimuksessa, jossa neljälle terveelle vapaaehtoiselle koehenkilölle annettiin laskimonsisäinen kerta-annos radioleimattua fingolimodin analogia, osoitettiin fingolimodin penetroituvan aivoihin. 13 miespuolisella MS-potilaalla suoritettussa tutkimuksessa, jossa potilaat saivat 0,5 mg fingolimodia/vrk, keskimääräinen fingolimodin (ja fingolimodifosfaatin) määrä yhdessä ejakulaatiossa purkautuneessa siemennestetilavuudessa oli vakaassa tilassa noin 10 000 kertaa pienempi kuin suun kautta otettu annos (0,5 mg).

Biotransformaatio

Fingolimodi muuttuu ihmisellä palautuvan stereoselektiivisen fosforylaation kautta farmakologisesti aktiiviseksi fingolimodifosfaatin S-enantiomeeriksi. Fingolimodi eliminoituu oksidatiivisen biotransformaation kautta pääasiassa CYP4F2 -isoentsyymien ja mahdollisesti muiden isoentsyymien katalysoimana ja sen jälkeen rasvahappojen degradaation kaltaisesti inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Farmakologisesti inaktiivisten fingolimodin nonpolaaristen keramidianalogien muodostumista on myös havaittu. Tärkein fingolimodia metaboloiva entsyymi on osittain tunnistettu, ja se on joko CYP4F2 tai CYP3A4.

Suun kautta annetun [¹⁴C]-fingolimodin kerta-annoksen jälkeen radioaktiivisesti leimattujen komponenttien kokonaismäärästä määritetyt tärkeimmät fingolimodikomponentit veressä olivat fingolimodi (23 %), fingolimodifosfaatti (10 %), ja inaktiiviset metaboliitit (M3 karboksyylihappometaboliitti (8 %), M29 keramidimetaboliitti (9 %) ja M30 keramidimetaboliitti (7 %)). Osuudet määritettiin AUC-arvosta 34 vuorokauden ajan annoksen antamisen jälkeen.

Eliminaatio

Fingolimodipuhdistuma on 6,3±2,3 l/h ja sen keskimääräinen ilmeinen terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika (t_{1/2}) on 6–9 vuorokautta. Fingolimodin ja fingolimodifosfaatin pitoisuudet veressä pienenevät samansuuntaisesti loppuvaiheessa, mikä johtaa samanlaisiin puoliintumisaikoihin.

Suun kautta otetun annoksen jälkeen noin 81 % siitä erittyy hitaasti inaktiivisina metaboliiteina virtsaan. Fingolimodi ja fingolimodifosfaatti eivät erity sellaisenaan virtsaan, mutta ovat merkittävimmät komponentit ulosteessa, jossa kummankin määrä on alle 2,5 % annoksesta. 34 vuorokauden jälkeen annetusta annoksesta 89 % on eliminoitunut ulosteen mukana.

Lineaarisuus

Toistuvien kerran vuorokaudessa annettujen 0,5 mg:n tai 1,25 mg:n annosten jälkeen fingolimodin ja fingolimodifosfaatin pitoisuudet suurenevät suhteessa annokseen.

E erityispotilasryhmiin liittyvät ominaisuudet

Sukupuoli, etnisyys ja munuaisten vajaatoiminta

Fingolimodin ja fingolimodifosfaatin farmakokinetiikka ei eroa miesten ja naisten, erilaista etnistä alkuperää olevien, tai lievästä vaikeaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä.

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A, B ja C) sairastaneilla ei havaittu muutosta fingolimodin C_{max}-arvossa, mutta fingolimodin AUC-arvo suureni 12 % lievää, 44 % kohtalaista ja 103 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastaneilla fingolimodifosfaatin C_{max}-arvo pieneni 22 %:lla ja AUC-arvo ei olennaisesti muuttunut. Fingolimodifosfaatin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaneilla. Fingolimodin ilmeinen eliminaation puoliintumisaika ei muuttunut lievää maksan vajaatoimintaa sairastaneilla, mutta piteni noin 50% potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Fingolimodia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 4.3). Fingolimodin käyttö pitää aloittaa varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Kliiniset kokemukset ja farmakokineettiset tiedot yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidosta ovat rajalliset. Varovaisuutta on noudatettava, kun fingolimodia käytetään 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla (vähintään 10-vuotiailla) fingolimodifosfaattipitoisuudet suurenevat näennäisesti suhteessa annokseen tasolla 0,25–0,5 mg.

Vakaan tilan fingolimodifosfaattipitoisuus on pediatrisilla potilailla (vähintään 10-vuotiailla) noin 25 % pienempi päivittäisen 0,25 mg tai 0,5 mg fingolimodiannoksen jälkeen verrattuna pitoisuuteen aikuispotilailla kerran vuorokaudessa annettavan 0,5 mg fingolimodiannoksen jälkeen.

Alle 10-vuotiaista pediatrisista potilaista ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fingolimodin prekliinistä turvallisuusprofiilia tutkittiin hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla. Useilla lajeilla tärkeimmät kohde-elimet olivat imukudusjärjestelmä (lymfopenia ja imukudoksen atrofia), keuhkot (lisääntynyt paino, sileälihashypertrofia bronkoalveolaarisessa yhtymäkohdassa) ja sydän (negatiivinen kronotrooppinen vaikutus, verenpaineen nousu, perivaskulaariset muutokset ja sydänlihassarpeuma). Verisuonet (vaskulopatia) olivat kohde-elimenä vain rotilla, 0,15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla kahden vuoden pituisessa tutkimuksessa, vastaten noin 4-kertaista marginaalia verrattuna ihmisellä todettuun altistukseen (AUC) 0,5 mg:n vuorokausiannoksella.

Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa biologisessa kokeessa ei havaittu näyttöä karsinogeenisuudesta, kun rotille annettiin fingolimodia suun kautta suurimpaan siedettyyn annokseen 2,5 mg/kg asti, mikä vastaa arviolta 50-kertaista marginaalia 0,5 mg:n annoksella ihmisellä todettuun systeemiseen altistukseen (AUC) verrattuna. Hiirillä tehdyssä kahden vuoden pituisessa tutkimuksessa havaittiin kuitenkin pahanlaatuisen lymfooman lisääntynyt ilmaantuvuus 0,25 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla, mikä vastaa arviolta 6-kertaista marginaalia 0,5 mg:n vuorokausiannoksella ihmisellä todettuun systeemiseen altistukseen (AUC) verrattuna.

Fingolimodi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen eläinkokeissa.

Fingolimodilla ei ollut vaikutusta siittiöiden lukumäärään/liikkuvuuteen tai hedelmällisyyteen uros- ja naarasrotilla korkeimpaan testattuun annokseen (10 mg/kg) saakka, mikä vastaa arviolta 150-kertaista marginaalia 0,5 mg:n vuorokausiannoksella ihmisellä aikaansaatuun systeemiseen altistukseen (AUC) verrattuna.

Rotilla fingolimodi oli teratogeeninen 0,1 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla. Rottien lääkealtistuminen tällä annoksella oli samankaltainen kuin potilaiden terapeutisella annoksella (0,5 mg). Yleisimpiä sikiön elinvaurioita olivat yhtenäiseksi jäänyt valtimorunko ja kammionväliseinän aukko. Teratogeenisia vaikutuksia kaneille ei kyetty täysin määrittämään, mutta suurentunutta alkio-sikiökuolleisuutta todettiin 1,5 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla, ja elinkepoisten sikiöiden määrän laskua samoin kuin sikiön kasvun viivästymistä todettiin 5 mg/kg annoksilla. Kanien lääkealtistuminen näillä annoksilla oli samankaltainen kuin potilaiden.

Rotilla F1-sukupolven jälkeläisten eloonjääminen pieneni postpartaalivaiheen alussa annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet emotoksisuutta. Fingolimodihoito ei kuitenkaan vaikuttanut F1-sukupolven jälkeläisten painoon, kehitykseen, käyttäytymiseen ja hedelmällisyyteen.

Tutkituilla eläimillä fingolimodi erittyi imetyksen aikana maitoon 2–3-kertaisina pitoisuuksina verrattuna emon plasmapitoisuuksiin. Fingolimodi ja sen metaboliitit läpäisivät veri-istukkaesteen tiineillä kaneilla.

Tutkimukset nuorilla eläimillä

Kahden nuorilla rotilla toteutetun toksisuustutkimuksen tulosten perusteella todettiin lieviä vaikutuksia neurobehavioraaliseen vasteeseen, sukukypsyyden saavuttamisen hidastumista ja heikentynyttä immuunivastetta toistuvaan stimulaatioon *Megathura crenulata* -kotilon hemosyaniinilla (KLH), joita ei pidetty haittana. Kokonaisuutena fingolimodihoitoon liittyvät vaikutukset nuorilla eläimillä olivat verrattavissa aikuisilla rotilla samanlaisilla annostasoilla havaittuihin vaikutuksiin. Poikkeuksia olivat luuntiheyden muutokset ja neurobehavioraalinen heikentyminen (heikentynyt auditiivinen säpsähtämishaste (startle response)), jotka havaittiin 1,5 mg/kg ja sitä suurempien annosten yhteydessä nuorilla eläimillä, sekä keuhkojen sileälihashypertrofian puuttuminen nuorilla rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin täyte

Esigelatinoitu tärkkelys

Fumaarihappo

Steariinihappo

Kapselin kuori

Gelatiini (liivate)

Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Sellakka (E904)

Propyleeniglykoli (E1520)

Kaliumhydroksidi (E525)

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Aclar-läpipainopakkaus

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoko: 7 kapselia (läpipainopakkaus) tai 28 kapselia (kalenteriläpipainopakkaus)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36892

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fingolimod Orion 0,5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller fingolimodhydroklorid motsvarande 0,5 mg fingolimod.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Ungefär 16 mm lång gelatinkapsel med vit, ogenomskinlig överdel märkt med "0.5 mg" och vit, ogenomskinlig underdel märkt med "MF" tryckt med svart färg, fylld med vitt till benfärgat fint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fingolimod Orion är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper av vuxna patienter och pediatrika patienter i åldern 10 år och äldre:

- Patienter med högaktiv sjukdom trots en fullständig och adekvat behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling (för undantag och information om washout-tider se avsnitt 4.4 och 5.1).
- eller
- Patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid MRT av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av multipel skleros.

Dosering

Hos vuxna är den rekommenderade dosen av fingolimod en 0,5 mg kapsel oralt en gång om dagen.

Hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och uppåt) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt. För pediatrika patienter med kroppsvikt >40 kg är dosen en 0,5 mg kapsel oralt en gång om dagen.

Fingolimod Orion 0,5 mg kapsel ska inte användas till pediatrika patienter med kroppsvikt ≤ 40 kg. För pediatrika patienter med kroppsvikt ≤ 40 kg rekommenderas en 0,25 mg kapsel en gång om dagen.

Pediatrika patienter som börjar med 0,25 mg kapslar och därefter når en stabil kroppsvikt över 40 kg, bör byta till 0,5 mg kapslar.

Vid byte från en daglig dos på 0,25 mg till 0,5 mg, rekommenderas att upprepa samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart.

Samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart rekommenderas när behandlingen avbryts i:

- 1 dag eller mer under de första 2 veckorna av behandlingen
- mer än 7 dagar under vecka 3 och 4 av behandlingen
- mer än 2 veckor efter en månads behandling.

Om behandlingsavbrottet är kortare än ovanstående, bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre population

På grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt ska fingolimod användas med försiktighet hos patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Fingolimod har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion i de pivotala studierna på multipel skleros. Baserat på kliniska farmakologiska studier behöver dosen inte justeras hos patienter med mild till grav njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion

Fingolimod får inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) (se avsnitt 4.3). Även om dosen inte behöver justeras för patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning, ska försiktighet iakttas när behandling av sådana patienter påbörjas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för fingolimod för barn under 10 år har inte ännu fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns mycket begränsade data tillgängliga för barn mellan 10 och 12 år (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Administreringssätt

Detta läkemedel är för oral användning.

Fingolimod Orion kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Kapslarna ska alltid sväljas hela, utan att öppna dem.

4.3 Kontraindikationer

- immunbristsyndrom
- patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar (inklusive de som står på immunhämmande behandling eller som har hämmat immunsystem på grund av tidigare behandlingar)
- svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner (hepatit, tuberkulos)
- aktiva maligniteter

- gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C)
- patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt (som kräver sjukhusvård) eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)
- patienter med allvarliga hjärtarytmier, som kräver antiarytmisk behandling med antiarytmiska läkemedel av klass Ia eller klass III (se avsnitt 4.4)
- patienter med atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om de inte har en pacemaker (se avsnitt 4.4)
- patienter med ett QTc-intervall ≥ 500 ms vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4)
- under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Bradyarytmi

Behandlingsstart framkallar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning, inklusive förekomsten av isolerade rapporter om spontant övergående, fullständigt AV-block (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Efter första dosen börjar minskningen i hjärtfrekvens inom en timme och är maximal inom 6 timmar. Denna effekt efter administrering kvarstår under de följande dagarna, men oftast till en lindrigare grad och avtar under de kommande veckorna. Med fortsatt behandling återgår den genomsnittliga hjärtfrekvensen mot utgångsvärdet inom en månad. Emellertid kanske inte enskilda patienter återgår till utgångsvärdet för hjärtfrekvens under den första månaden. Överledningsrubbningsvar vanligen övergående och asymtomatiska. De krävde vanligtvis ingen behandling och försvann inom de första 24 timmarna efter behandling. Om nödvändigt, kan minskningen i hjärtfrekvens som orsakas av fingolimod brytas genom att ge parenterala doser av atropin eller isoprenalin.

Alla patienter ska genomgå EKG- och blodtrycksmätning före, och 6 timmar efter, första dosen fingolimod. Alla patienter ska övervakas under en period av 6 timmar för tecken och symtom på bradykardi, med puls- och blodtrycksmätning varje timme. Kontinuerlig EKG-övervakning rekommenderas under 6-timmarsperioden.

Samma försiktighetsåtgärder som för den första dosen rekommenderas när patienter byts från den dagliga dosen 0,25 mg till 0,5 mg.

Skulle bradyarytmirelaterade symtom uppträda efter given dos, bör lämplig klinisk behandling inledas och övervakningen ska pågå tills symtomen har försvunnit. Om en patient kräver farmakologiska åtgärder under övervakningsperioden efter den första dosen, ska övervakning över natten göras på sjukhus och övervakningen vid den första dosen bör upprepas efter den andra dosen av fingolimod.

Om pulsen vid 6 timmar är den lägsta sedan den första dosen gavs (vilket skulle kunna tyda på att den maximala farmakodynamiska effekten på hjärtat ännu inte uppnåtts), ska övervakningen förlängas med minst 2 timmar och tills hjärtfrekvensen ökar igen. Om pulsen efter 6 timmar, är < 45 slag per minut hos vuxna, < 55 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 12 år och äldre, eller < 60 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 10 till under 12 år, eller EKG visar ett nydebuterat AV-block av grad II eller högre eller ett QTc-intervall ≥ 500 ms, ska utökad övervakning (åtminstone övervakning över natten), utföras och tills symtomen upphört. Förekomsten av AV-block av grad III, oavsett när det uppkommer, ska också leda till utökad övervakning (åtminstone övervakning över natten).

Effekterna på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning kan återkomma när fingolimod sätts in på nytt beroende på avbrottets längd och tiden efter start av behandlingen. Samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart rekommenderas när behandlingen avbryts (se avsnitt 4.2).

I mycket sällsynta fall har T-vågsinversion rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med fingolimod. Vid T-vågsinversion, bör förskrivaren säkerställa att det inte finns några tecken eller symtom på därtill hörande myokardischemi. Om man misstänker myokardischemi, rekommenderas det att söka råd från en kardiolog.

På grund av risken för allvarliga rytmrubbningar eller påtaglig bradykardi, ska fingolimod inte användas till patienter med sinoatrialt block, tidigare symtomatisk bradykardi, återkommande synkope eller hjärtstillestånd, eller hos patienter med betydande QT-förlängning ($QT_c > 470$ ms [kvinnor], $QT_c > 460$ ms [flickor] eller > 450 ms [pojkar och män]), okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné (se även avsnitt 4.3). För dessa patienter ska behandling med fingolimod endast övervägas om förväntade fördelar överväger de eventuella riskerna och råd från en kardiolog inhämtas innan behandlingen inleds för att fastställa den mest lämpliga övervakningen. Utökad övervakning under minst en natt rekommenderas vid behandlingsstart (se även avsnitt 4.5).

Fingolimod har inte studerats hos patienter med arytmier som kräver behandling med antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol). Antiarytmika av klass Ia och klass III har associerats med fall av torsade de pointes hos patienter med bradykardi (se avsnitt 4.3).

Erfarenheten med fingolimod är begränsad för patienter med samtidig behandling med betablockerare, kalciumflödeshämmare som minskar hjärtfrekvensen (som verapamil eller diltiazem) eller andra substanser som kan minska hjärtfrekvensen (t.ex. ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin). Eftersom start av behandlingen med fingolimod också är förknippad med långsam hjärtfrekvens (se också avsnitt 4.8 Bradyarytmi), kan samtidig användning av dessa ämnen vid start av behandlingen associeras med svår bradykardi och hjärtblock. Beroende på risken för additiva effekter på hjärtfrekvensen, ska behandling med fingolimod inte påbörjas hos patienter som samtidigt behandlas med dessa substanser (se även avsnitt 4.5). För dessa patienter ska behandling med fingolimod endast övervägas om förväntade fördelar överväger de eventuella riskerna. Om behandling med fingolimod övervägs ska råd från en kardiolog inhämtas om byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen innan behandlingen påbörjas. Om behandling med läkemedel som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas, ska råd från en kardiolog inhämtas för att bestämma lämplig övervakning efter första dosen. Utökad övervakning under minst en natt rekommenderas (se även avsnitt 4.5).

QT-intervall

I en noggrann studie av QT-intervallet vid steady-state med doserna 1,25 eller 2,5 mg fingolimod, då fingolimods negativa kronotropa effekt fortfarande fanns, resulterade fingolimodbehandling i en förlängning av QT_c -intervallet med en övre gräns för 90 % CI $\leq 13,0$ ms. Det finns inget samband mellan fingolimoddos/-exponering och respons i form av förlängning av QT_c -intervallet. Det finns ingen konsekvent signal för att fingolimodbehandling är förenad med en ökad förekomst av avvikare från QT_c -intervallet, endera absolut eller förändring från utgångsvärdet.

Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd. I multipel sklerosstudierna har kliniskt relevanta effekter på förlängning av QT_c -intervallet inte observerats, men patienter med risk för QT-förlängning ingick inte i kliniska studier.

Läkemedel som kan förlänga QT_c -intervallet bör undvikas hos patienter med relevanta riskfaktorer, t.ex. hypokalemi eller medfödd QT-förlängning.

Immunhämmande effekter

Fingolimod har en immunhämmande effekt, som predisponerar patienter för en infektionsrisk inklusive opportunistiska infektioner, som kan vara dödliga och ökar risken för att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt de i huden. Läkare ska noggrant övervaka patienter, särskilt de med samtidiga tillstånd eller kända faktorer, såsom tidigare immunhämmande behandling. Om den här risken är misstänkt bör behandlingen avbrytas av läkaren från fall till fall (se även avsnitt 4.4 ”Infektioner” och ”Kutana neoplasier” och avsnitt 4.8 ”Lymfom”).

Infektioner

En av fingolimods centrala farmakodynamiska effekter är en dosberoende minskning av antalet perifera lymfocyter till 20-30 % av utgångsvärdet. Detta beror på det reversibla upptaget av lymfocyter i lymfvävnad (se avsnitt 5.1).

Innan behandling med fingolimod inleds bör en nyligen genomförd (dvs. inom 6 månader eller efter utsättning av tidigare behandling), fullständig blodstatus (CBC) finnas tillgänglig. Bedömningar av CBC är också rekommenderat periodvis under behandling, vid månad 3 och minst varje år därefter och vid tecken på infektion. Bekräftas ett absolutantal lymfocyter $<0,2 \times 10^9/l$, bör detta leda till behandlingsavbrott tills återhämtning, eftersom i kliniska studier avbröts behandlingen med fingolimod hos patienter med absolutantal lymfocyter $<0,2 \times 10^9/l$.

Starten av behandling med fingolimod ska skjutas upp hos patienter med en svår aktiv infektion till dess att infektionen har gått över.

Effekten av fingolimod på immunsystemet kan öka risken för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.8). Effektiva diagnostiska och terapeutiska strategier ska användas till patienter med symtom på infektion under behandlingen. Vid bedömningen av en patient med misstänkt allvarlig infektion, bör remiss till en läkare med erfarenhet av behandling av infektioner övervägas. Patienter ska instrueras att omgående rapportera symtom på infektion till sin läkare under behandling.

Om en patient utvecklar en allvarlig infektion, ska tillfälligt utsättande av fingolimod övervägas och risken ska vägas mot nytta innan behandlingen sätts in på nytt.

Efter behandlingsavbrott kan det ta upp till två månader innan fingolimod har eliminerats från kroppen och därför ska vaksamheten för infektioner upprätthållas under hela denna period. Patienter ska instrueras att rapportera symtom på infektion upp till två månader efter utsättande av fingolimod.

Herpesvirusinfektion

Allvarliga, livshotande och ibland dödliga fall av encefalit, hjärnhinneinflammation eller meningoencefalit orsakade av herpes simplex- och varicella zoster-virus har inträffat med fingolimod när som helst under behandlingen. Om herpesencefalit, hjärnhinneinflammation eller meningoencefalit uppträder bör fingolimod sättas ut och lämplig behandling för respektive infektion ges.

Patienter måste bedömas för deras immunitet mot varicella (vattkoppor) före behandling med fingolimod. Det rekommenderas att patienter utan en av läkare bekräftad historia av vattkoppor eller dokumentation av ett komplett vaccinationsprogram mot vattkoppor genomgår antikroppstester för varicella zoster-virus (VZV) innan behandling med fingolimod påbörjas. Ett komplett vaccinationsprogram för antikroppsnegativa patienter med varicellavaccin rekommenderas innan behandling med fingolimod påbörjas (se avsnitt 4.8). Behandlingsstarten med fingolimod ska skjutas upp i 1 månad så att vaccinet hinner få full effekt.

Kryptokockmeningit

Efter godkännande för försäljning har fall av kryptokockmeningit (en svampinfektion), ibland dödlig, rapporterats efter cirka 2–3 års behandling. Ett exakt samband med behandlingstiden är dock okänt (se avsnitt 4.8). Patienter med symtom och tecken som överensstämmer med kryptokockmeningit (t.ex.

huvudvärk åtföljd av psykiska förändringar såsom förvirring, hallucinationer och/eller personlighetsförändringar), bör genomgå snabb diagnostisk utvärdering. Om kryptokockmeningit diagnostiseras, bör behandling med fingolimod avbrytas och lämplig behandling sättas in. Ett tvärvetenskapligt samråd (dvs. med specialist på infektionssjukdom) bör göras om återinsättning av fingolimod är motiverad.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid behandling med fingolimod, sedan godkännande för försäljning (se avsnitt 4.8). PML är en opportunistisk infektion som orsakas av John Cunningham-virus (JCV), vilket kan vara livshotande eller leda till svår funktionsnedsättning. Fall av PML har inträffat efter cirka 2–3 års monoterapi utan tidigare exponering för natalizumab. Även om den uppskattade risken verkar öka med kumulativ exponering över tid, är ett exakt samband med behandlingstiden okänt. Ytterligare fall av PML har inträffat hos patienter som tidigare behandlats med natalizumab, som har ett känt samband med PML. PML kan endast ske i närvaro av en JCV-infektion. Om JCV-testning sker, bör det övervägas att inverkan av lymfopeni på noggrannheten hos anti-JCV-antikroppstester inte har studerats hos fingolimodbehandlade patienter. Det bör också noteras att en negativ anti-JCV-antikroppstest inte utesluter möjligheten till senare JCV-infektion. Innan behandling med fingolimod inleds, ska en MRT från utgångsläget finnas tillgänglig (vanligtvis inom 3 månader) som referens. MRT-förändringar kan uppstå före kliniska tecken eller symtom. Under rutinmässig MRT-undersökning (i enlighet med nationella och lokala rekommendationer), bör läkare vara uppmärksamma på skador som tyder på PML. MRT kan betraktas som en del av en ökad vaksamhet hos patienter, som anses löpa ökad risk för PML. Fall av asymtomatisk PML har rapporterats hos patienter som behandlats med fingolimod, baserat på MRT-resultat och positivt JCV-DNA i cerebrospinalvätskan. Om PML misstänks, bör MRT göras omedelbart för diagnostiska ändamål och behandling med fingolimod bör stoppas tills PML har uteslutits.

Human papillomvirusinfektion

Human papillomvirus- (HPV-) infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknadsgodkännandet (se avsnitt 4.8). På grund av de immunsuppressiva egenskaperna hos fingolimod, bör vaccination mot HPV övervägas före behandling med fingolimod med beaktande av vaccinationsrekommendationer. Cancerscreening, inklusive Pap-test, rekommenderas enligt standardbehandling.

Makulaödem

Makulaödem med eller utan synsymtom har rapporterats hos 0,5 % av patienterna som behandlats med fingolimod 0,5 mg och uppträder vanligen under de första 3-4 behandlingsmånaderna (se avsnitt 4.8). En oftalmologisk bedömning rekommenderas därför 3-4 månader efter behandlingsstart. Om patienten rapporterar synstörningar vid någon tidpunkt under behandlingen, ska ögonbotten, inklusive makula, undersökas.

Patienter som tidigare haft uveit och patienter med diabetes mellitus löper ökad risk att drabbas av makulaödem (se avsnitt 4.8). Fingolimod har inte studerats hos patienter med multipel skleros och samtidig diabetes mellitus. Det rekommenderas att patienter med multipel skleros och diabetes eller tidigare uveit genomgår en oftalmologisk bedömning före behandlingsstart samt uppföljande kontroller under behandling.

Fortsatt behandling hos patienter med makulaödem har inte utvärderats. Det rekommenderas att fingolimod sätts ut om en patient utvecklar makulaödem. Beslutet om huruvida behandlingen ska sättas in på nytt eller ej när makulaödemet har försvunnit måste fattas med hänsyn till de potentiella fördelarna och riskerna för den enskilda patienten.

Leverskada

Förhöjda leverenzymmer, särskilt alaninaminotransaminas (ALAT) men även gammaglutamyltransferas (GGT) och aspartataminotransferas (ASAT) har rapporterats hos flera MS-patienter som behandlades med fingolimod. Några fall av akut leversvikt som kräver levertransplantation och kliniskt signifikant leverskada har också rapporterats. Tecken på leverskada, inklusive markant förhöjda leverenzymmer i serum och förhöjt totalbilirubin, har inträffat så tidigt som tio dagar efter den första dosen och har också rapporterats efter långvarig användning. I kliniska prövningar uppträdde förhöjningar av ALAT på ≥ 3 x den övre normalgränsen (ULN) hos 8,0 % av de vuxna patienterna som behandlades med fingolimod 0,5 mg jämfört med hos 1,9 % av dem som fick placebo. Förhöjningar på 5 x ULN uppträdde hos 1,8 % av patienterna på fingolimod och hos 0,9 % av patienterna på placebo. I kliniska prövningar sattes fingolimod ut om höjningen var större än 5 x ULN. Hos vissa patienter höjdes levertransaminasnivåerna på nytt vid återinsättande av behandlingen, vilket stödjer ett samband med läkemedlet. I kliniska studier förekom förhöjda transaminaser när som helst under behandlingen, även om de flesta inträffade inom de första 12 månaderna. Serumtransaminasnivåerna återgick till normalvärden inom ca. 2 månader efter utsättande av fingolimod.

Fingolimod har inte studerats hos patienter med allvarlig befintlig leverskada (Child-Pugh-klass C) och ska inte användas till sådana patienter (se avsnitt 4.3).

På grund av fingolimods immunhämmande egenskaper, ska behandlingsstart skjutas upp hos patienter med aktiv virushepatit till dess att infektionen har gått över.

Färska (dvs. inom de senaste 6 månaderna) transaminas- och bilirubinvärden ska finnas tillgängliga innan behandlingen påbörjas. I avsaknad av kliniska symtom ska levertransaminaser och serumbilirubin kontrolleras månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandling och därefter periodiskt fram till 2 månader efter avslutad behandling med fingolimod. I avsaknad av kliniska symtom, om levertransaminaser är större än 3 men mindre än 5 gånger ULN utan ökning av serumbilirubin, bör tätare kontroller införas, inklusive mätning av serumbilirubin och alkaliskt fosfat (ALP) för att avgöra om ytterligare ökning inträffar och för att urskilja om det finns en alternativ etiologi för nedsatt leverfunktion. Om levertransaminaser är minst 5 gånger ULN eller minst 3 gånger ULN associerade med någon ökning av serumbilirubin, ska behandling med fingolimod avbrytas. Leverövervakning ska fortsätta. Om serumnivåerna återgår till det normala (inklusive om en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion upptäcks) kan fingolimod återinsättas baserat på en noggrann nytta-riskbedömning hos patienten.

Hos patienter som utvecklar symtom som tyder på leverdysfunktion, som oförklarligt illamående, kräkning, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin, ska leverenzymmer och bilirubin kontrolleras omedelbart och behandlingen ska sättas ut om allvarlig leverskada bekräftas. Behandlingen ska inte återinsättas om inte en rimlig alternativ etiologi för tecken och symtom på leverskada kan fastställas.

Även om det inte finns data som visar att patienter med befintlig leversjukdom löper ökad risk för att utveckla förhöjda leverfunktionsvärden vid behandling med fingolimod, ska försiktighet iakttas vid användning av fingolimod till patienter som har haft en allvarlig leversjukdom.

Effekter på blodtrycket

Patienter med hypertoni som inte kontrollerades med läkemedel uteslöts från medverkan i kliniska prövningar före godkännande och särskild försiktighet är indicerad om patienter med okontrollerad hypertoni behandlas med fingolimod.

I kliniska prövningar på MS steg det systoliska blodtrycket med i genomsnitt ca. 3 mmHg och det diastoliska blodtrycket med i genomsnitt ca. 1 mmHg hos patienter som behandlades med fingolimod 0,5 mg. Denna blodtryckshöjning upptäcktes ca. 1 månad efter behandlingsstart och kvarstod med fortsatt behandling. I den tvååriga placebokontrollerade studien rapporterades hypertoni som biverkning

hos 6,5 % av patienterna på fingolimod 0,5 mg och hos 3,3 % av patienterna på placebo. Därför ska blodtrycket kontrolleras regelbundet under behandlingen.

Effekter på andningen

Små dosberoende sänkningar av värden för forcerad expiratorisk volym (FEV1) och diffusionskapacitet för koldioxid (DLCO) observerades efter 1 månads behandling med fingolimod och förblev sedan stabila. Fingolimod ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig respiratorisk sjukdom, lungfibros eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.8).

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Sällsynta fall av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats vid dosen 0,5 mg i kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.8). Symtom som rapporterades var plötsligt uppkommande, svår huvudvärk, illamående, kräkningar, förändrad mental status, synrubbingar och krampanfall. Symtom på PRES är vanligtvis reversibla, men kan utvecklas till ischemisk stroke eller hjärnblödning. Förseiad diagnos och behandling kan leda till bestående neurologiska följsjukdomar. Vid misstanke om PRES ska fingolimod sättas ut.

Tidigare behandling med immunhämmande eller immunmodulerande terapier

Det finns inga studier som genomförts för att utvärdera effekt och säkerhet av fingolimod när patienter övergår från behandling med teriflunomid, dimetylfumarat eller alemtuzumab till fingolimod. När patienter ska gå över från en annan sjukdomsmodifierande behandling till fingolimod, måste eliminationshalveringstiden och verkningsmekanismen för den andra behandlingen övervägas för att undvika additiva immunhämmande effekter, samtidigt som man minimerar risken för sjukdomsreakivering. En CBC rekommenderas innan behandling med fingolimod så att immuneffekter av tidigare behandling (dvs. cytopeni) har klingat av.

Fingolimod kan vanligen startas omedelbart efter utsättande av interferon eller glatirameracetat.

För dimetylfumarat bör washout-perioden vara tillräckligt lång för CBC att återhämta sig innan behandling med fingolimod påbörjas.

På grund av natalizumabs långa eliminationshalveringstid, brukar eliminering ta upp till 2–3 månader efter utsättande av natalizumab. Teriflunomid elimineras också långsamt från plasma. Utan ett accelererat elimineringsförfarande kan clearance av teriflunomid från plasma ta från några månader upp till 2 år. Ett accelererat elimineringsförfarande, enligt definitionen i produktresumén för teriflunomid rekommenderas alternativt bör washout-perioden inte vara kortare än 3,5 månader. Varning angående eventuella åtföljande immunhämmande effekter krävs när patienter går över från natalizumab eller teriflunomid till fingolimod.

Alemtuzumab har djupgående och långvariga, immunhämmande effekter. Eftersom den faktiska varaktigheten av dessa effekter är okänd, rekommenderas att inte inleda behandling med fingolimod efter alemtuzumab, såvida inte nyttan av en sådan behandling klart överväger riskerna för den enskilda patienten.

Ett beslut om att använda långvarig samtidig behandling med kortikosteroider bör fattas efter noggrant övervägande.

Samtidig administrering med kraftfulla inducerare av CYP450

Kombinationen av fingolimod med kraftfulla inducerare av CYP450 bör användas med försiktighet. Samtidig behandling med johannesört rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Maligniteter

Kutana maligniteter

Basalcellscancer (BCC) och andra kutana neoplasier, inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposi sarkom och Merkelcellskarcinom, har rapporterats hos patienter som får fingolimod (se avsnitt 4.8). Vaksamhet för hudskador är motiverad och en medicinsk utvärdering av huden rekommenderas vid initiering och sedan var sjätte till tolfte månad, med hänsyn till klinisk bedömning. Patienten bör remitteras till en dermatolog om misstänkta skador upptäcks.

Eftersom det finns en potentiell risk för malign hudtillväxt, bör patienter som behandlas med fingolimod varnas för att utsättas för solljus utan skydd. Dessa patienter ska inte få samtidig behandling med UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Lymfom

Det har förekommit fall av lymfom i kliniska studier och efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.8). De rapporterade fallen var heterogena till sin natur, främst non-Hodgkinlymfom, inklusive B-cells- och T-cellslymfom. Fall av kutant T-cellslymfom (mycosis fungoides) har observerats. Ett dödligt fall av Epstein-Barr-virus (EBV) -positivt B-cellslymfom har också observerats. Om man misstänker lymfom, ska behandlingen avbrytas.

Kvinnor i fertil ålder

På grund av risken för fostret är fingolimod kontraindicerat under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod. Innan behandlingen påbörjas, måste kvinnor i fertil ålder informeras om denna risk för fostret, de måste ha ett negativt graviditetstest och de måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under 2 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3 och 4.6 och informationen i informationspaketet för läkare).

Tumefaktiva lesioner

Sällsynta fall av tumefaktiva lesioner i samband med MS-skov rapporterades efter godkännande för försäljning. Vid allvarliga skov bör MRT utföras för att utesluta tumefaktiva lesioner. Utsättning av behandlingen bör övervägas av läkaren på en bedömning från fall till fall med hänsyn till individuella fördelar och risker.

Återkomst av sjukdomsaktivitet (reboundeffekt) efter utsättning av fingolimod

Efter godkännande för försäljning har allvarlig exacerbation av sjukdomen observerats i sällsynta fall hos vissa patienter som avbryter behandlingen med fingolimod. Detta har i allmänhet observerats inom 12 veckor efter att fingolimod har satts ut, men har också rapporterats upp till 24 veckor efter avslutad behandling med fingolimod. Försiktighet ska därför iaktas vid upphörd behandling med fingolimod. Om utsättning av fingolimod anses nödvändigt, bör risk för återfall med exceptionellt hög sjukdomsaktivitet beaktas och patienterna ska övervakas för relevanta tecken och symtom och lämplig behandling ska inledas vid behov (se ”Behandlingsstopp” nedan).

Behandlingsstopp

Vid beslut att avbryta behandlingen med fingolimod behövs ett 6 veckors intervall utan behandling, baserat på halveringstid, för att rensa fingolimod från cirkulationen (se avsnitt 5.2). Lymfocytalen återgår gradvis till normala värden inom 1–2 månader efter behandlingsavbrott hos de flesta patienter (se avsnitt 5.1) även om fullständig återhämtning kan ta betydligt längre tid hos vissa patienter. Insättande av andra läkemedel under denna period leder till samtidig exponering för fingolimod. Användning av immunhämmande medel strax efter utsättande av fingolimod kan leda till en additiv effekt på immunsystemet, varför försiktighet är indicerad.

Försiktighet bör iaktas även vid upphörande av fingolimodbehandling på grund av risken för återfall (se ”Återkomst av sjukdomsaktivitet (reboundeffekt) efter utsättning av fingolimod” ovan). Om upphörande av behandlingen med fingolimod anses nödvändig, ska patienterna övervakas under denna tid för relevanta tecken på ett eventuellt återfall.

Påverkan på serologiska tester

Eftersom fingolimod minskar antalet lymfocyter i blodet via omfördelning i sekundära lymfoida organ, går det inte att använda lymfocyttälet i perifert blod för att bedöma status för lymfocytundergrupper hos patienter som behandlas med fingolimod. Laborietester som använder cirkulerande mononukleära celler kräver större blodvolym på grund av det minskade antalet cirkulerande lymfocyter.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter liknar den hos vuxna och varningarna och försiktighetsåtgärderna för vuxna gäller därför också för pediatrika patienter.

Framför allt bör följande noteras vid förskrivning av fingolimod till pediatrika patienter:

- Försiktighetsåtgärder bör följas vid tidpunkten för den första dosen (se ”Bradyarytmi” ovan). Samma försiktighetsåtgärder som för den första dosen rekommenderas när patienter byts från den dagliga dosen 0,25 mg till 0,5 mg.
- I den kontrollerade, pediatrika studien D2311 har fall av kramper, ångest, nedstämdhet och depression rapporterats med en högre frekvens hos patienter som behandlades med fingolimod jämfört med patienter som behandlades med interferon beta-1a. Försiktighet krävs i denna undergruppspopulation (se ”Pediatrik population” i avsnitt 4.8).
- Milda, enstaka bilirubinökningar har noterats hos pediatrika patienter som behandlats med fingolimod.
- Det rekommenderas att pediatrika patienter kompletterar alla immuniseringar enligt gällande immuniseringsanvisningar innan behandling med fingolimod inleds (se ”Infektioner” ovan).
- Det finns mycket begränsade data tillgängliga för pediatrika patienter i åldern 10-12 år, mindre än 40 kg eller vid Stadium <2 enligt Tanner (se avsnitt 4.8 och 5.1). Försiktighet krävs i dessa undergrupper på grund av den mycket begränsade kunskapen tillgänglig från den kliniska studien.
- Långsiktiga säkerhetsuppgifter i den pediatrika populationen är inte tillgängliga.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunhämmande läkemedel

Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunhämmande läkemedel ska inte samadministreras på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Försiktighet bör också iaktas när patienter går över från långverkande läkemedel med effekter på immunsystemet, såsom natalizumab, teriflunomid eller mitoxantron (se avsnitt 4.4). I kliniska studier på multipel skleros ökade inte infektionsfrekvensen vid samtidig behandling av skov med en kortvarig kortikosteroidbehandling.

Vaccination

Vaccination kan vara mindre effektiv under och upp till två månader efter behandling med fingolimod. Användning av levande, försvagade vacciner kan medföra en risk för infektioner och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Bradykardiinducerande substanser

Fingolimod har studerats i kombination med atenolol och diltiazem. Vid samtidig användning av fingolimod och atenolol i en interaktionsstudie på friska frivilliga, sjönk hjärtfrekvensen med ytterligare 15 % vid behandlingsstart med fingolimod, men denna effekt ses inte med diltiazem. Behandling med fingolimod ska inte påbörjas hos patienter som får betablockerare eller andra substanser som kan sänka hjärtfrekvensen, som antiarytmika av klass Ia och III, kalciumflödeshämmare (som verapamil eller diltiazem), ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin, på grund av de potentiellt additiva effekterna på hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om behandling med fingolimod övervägs för dessa patienter, ska råd från en kardiolog inhämtas angående byte till läkemedel som inte sänker

hjärtfrekvensen eller lämplig övervakning vid behandlingsstart. Utökad övervakning under minst en natt rekommenderas, om behandling med läkemedel som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas.

Andra substansers farmakokinetiska interaktioner med fingolimod

Fingolimod metaboliseras främst via CYP4F2. Andra enzymer, som CYP3A4, kan också bidra till dess metabolism, framför allt i fråga om stark inducering av CYP3A4. Potenta hämmare av transportproteiner förväntas inte påverka farmakokinetiken för fingolimod. Samtidig administrering av fingolimod och ketokonazol ledde till en 1,7-faldig ökning av exponeringen för fingolimod och fingolimodfosfat (AUC) genom inhibering av CYP4F2. Försiktighet ska iaktas med substanser som kan hämma CYP3A4 (proteashämmare, antimykotika av azoltyp, vissa makrolider som klaritromycin eller telitromycin).

Samtidig administrering av karbamazepin 600 mg två gånger dagligen vid steady-state och en enkeldos av fingolimod 2 mg minskade AUC för fingolimod och dess metabolit med ungefär 40 %. Andra starka CYP3A4-enzyminducerare, t.ex. rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz och johannesört kan minska AUC för fingolimod och dess metabolit åtminstone i denna omfattning. Eftersom detta skulle kunna försämra effekten, bör samtidig administrering användas med försiktighet. Samtidig behandling med johannesört rekommenderas dock inte (se avsnitt 4.4).

Fingolimods farmakokinetiska interaktioner med andra substanser

Det är inte troligt att fingolimod interagerar med substanser som främst elimineras via CYP450-enzymerna eller via substrat för de viktigaste transportproteinerna.

Samtidig administrering av fingolimod och ciklosporin förändrade inte exponeringen för ciklosporin eller fingolimod. Därför förväntas fingolimod inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för CYP3A4.

Samtidig administrering av fingolimod och orala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel) ledde inte till någon förändring i exponeringen för det orala preventivmedlet. Inga interaktionsstudier har utförts med orala preventivmedel som innehåller andra progestagener, men fingolimod förväntas inte ha någon effekt på deras exponering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos kvinnor

Fingolimod är kontraindicerat hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.3). Därför måste ett negativt graviditetstest finnas tillgängligt innan behandling påbörjas hos kvinnor i fertil ålder och information ska ges om den allvarliga risk för fostret som läkemedlet kan utgöra. Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under 2 månader efter utsättande av Fingolimod Orion, eftersom det tar ungefär 2 månader för fingolimod att elimineras ur kroppen efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Särskilda åtgärder ingår också i informationspaketet för läkare. Dessa åtgärder måste genomföras innan fingolimod förskrivs till kvinnliga patienter och under behandling.

Vid stopp av fingolimodbehandling för planering av graviditet bör eventuell återkomst av sjukdomsaktivitet tas i beaktande (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Baserat på erfarenhet hos människa, antyder data efter godkännande för försäljning att användning av fingolimod är förknippad med en tvåfaldigt ökad risk för större, medfödda missbildningar vid administrering under graviditeten, jämfört med den observerade frekvensen hos den allmänna befolkningen (2-3 %, EUROCAT).

Följande större missbildningar var mest frekvent rapporterade:

- medfödd hjärtsjukdom som förmaks- och ventrikulära septumdefekter, Fallots tetrad
- renala abnormiteter
- muskuloskeletala abnormiteter.

Det finns inga data om fingolimods effekter på värkarbete och förlossning.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, däribland förlust av fostret och organdefekter, i synnerhet truncus arteriosus persistens och ventrikelseptumdefekt (se avsnitt 5.3). Vidare är det känt att den receptor som påverkas av fingolimod (sfigosin 1-fosfatreceptor) är involverad i kärlbildningen under embryogenesen.

Följaktligen är fingolimod kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Behandling med fingolimod ska avbrytas 2 månader före en planerad graviditet (se avsnitt 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandlingen måste fingolimod sättas ut. Medicinsk rådgivning bör ges om risken för skadliga effekter på fostret i samband med behandling, och ultraljudsundersökningar ska utföras.

Amning

Under laktation utsöndras fingolimod i mjölk hos behandlade djur (se avsnitt 5.3). På grund av risken för allvarliga biverkningar av fingolimod hos barn som ammas, ska kvinnor som får fingolimod inte amma.

Fertilitet

Data från prekliniska studier tyder inte på att fingolimod skulle vara förenat med en ökad risk för försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fingolimod har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Emellertid kan yrsel eller dåsigheit ibland förekomma vid behandlingsstart med fingolimod. Vid behandlingsstarten bör patienter därför observeras under 6 timmar (se avsnitt 4.4 Bradyarytmi).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (förekomst $\geq 10\%$) vid 0,5 mg-dosen var huvudvärk (24,5 %), förhöjda leverenzymmer (15,2 %), diarré (12,6 %), hosta (12,3 %), influensa (11,4 %), sinusit (10,9 %) och ryggvärk (10,0 %).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och som härrör från erfarenhet efter godkännande för försäljning via spontana fallrapporter eller litteraturfall visas nedan. Frekvenserna definierades med användning av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

| Infektioner och infestationer | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| Mycket vanliga: | Influensa, sinusit |

| | |
|--|---|
| Vanliga: | Infektioner med herpesvirus, bronkit, tinea versicolor |
| Mindre vanliga: | Pneumoni |
| Ingen känd frekvens: | Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)**, kryptokockinfektioner** |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) | |
| Vanliga: | Basalcellscancer |
| Mindre vanliga: | Malignt melanom**** |
| Sällsynta: | Lymfom***, skivepitelcancer**** |
| Mycket sällsynta: | Kaposi sarkom**** |
| Ingen känd frekvens: | Merkelcellskarcinom*** |
| Blodet och lymfsystemet | |
| Vanliga: | Lymfopeni, leukopeni |
| Mindre vanliga: | Trombocytopeni |
| Ingen känd frekvens: | Autoimmun hemolytisk anemi***, perifert ödem*** |
| Immunsystemet | |
| Ingen känd frekvens: | Överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, urtikaria och angioödem vid behandlingsstart*** |
| Psykiska störningar | |
| Vanliga: | Depression |
| Mindre vanliga: | Sänkt stämningsläge |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Mycket vanliga: | Huvudvärk |
| Vanliga: | Yrsel, migrän |
| Mindre vanliga: | Kramper |
| Sällsynta: | Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)* |
| Ingen känd frekvens: | Allvarlig förvärring av sjukdomen efter utsättning av fingolimod*** |
| Ögon | |
| Vanliga: | Dimsyn |
| Mindre vanliga: | Makulaödem |
| Hjärtat | |
| Vanliga: | Bradykardi, AV-block |
| Mycket sällsynta: | T-vågsinversion*** |
| Blodkärl | |
| Vanliga: | Hypertoni |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Mycket vanliga: | Hosta |
| Vanliga: | Dyspné |
| Magtarmkanalen | |
| Mycket vanliga: | Diarré |
| Mindre vanliga: | Illamående*** |
| Lever och gallvägar | |
| Ingen känd frekvens: | Akut leversvikt*** |

| | |
|---|---|
| Hud och subkutan vävnad | |
| Vanliga: | Eksem, alopeci, pruritus |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | |
| Mycket vanliga: | Ryggvärk |
| Vanliga: | Myalgi, artralgi |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | |
| Vanliga: | Asteni |
| Undersökningar | |
| Mycket vanliga: | Förhöjda leverenzymmer (förhöjt alanintransaminas, gammaglutamyltransferas, aspartattransaminas) |
| Vanliga: | Viktninskning***, förhöjda triglycerider i blodet |
| Mindre vanliga: | Sänkt neutrofilantal |
| <p>* Frekvenskategorin var baserad på en beräknad exponering på cirka 10 000 patienter för fingolimod i alla kliniska studier.</p> <p>** PML och kryptokockinfektioner (inklusive fall av kryptokockmeningit) har rapporterats efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.4).</p> <p>*** Biverkningar från spontana biverkningsrapporter och litteratur.</p> <p>**** Frekvenskategori och riskbedömning baserades på en beräknad exponering av mer än 24 000 patienter för fingolimod 0,5 mg i alla kliniska prövningar.</p> | |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I kliniska studier på multipel skleros var den totala frekvensen av infektioner (65,1 %) vid dosen 0,5 mg likartad den för placebo. Emellertid var infektioner i nedre luftvägarna, främst bronkit och i mindre utsträckning herpesinfektion och pneumoni, vanligare hos fingolimodbehandlade patienter.

Några fall av disseminerad herpesinfektion, inklusive dödsfall, har rapporterats även vid dosen 0,5 mg.

Efter godkännande för försäljning har fall av infektioner med opportunistiska patogener, såsom virus (t.ex. varicella zoster-virus [VZV], John Cunningham-virus [JCV], som orsakar progressiv multifokal leukoencefalopati, herpes simplex-virus [HSV]), svamp (t.ex. cryptococci inklusive kryptokockmeningit) eller bakterier (t.ex. atypiska mycobacterium), rapporterats, varav några har varit dödliga (se avsnitt 4.4).

Human papillomvirus- (HPV-) infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknadsgodkännandet. På grund av de immunosuppressiva egenskaperna hos fingolimod, bör vaccination mot HPV övervägas före behandling med fingolimod med beaktande av vaccinationsrekommendationer. Cancerscreening, inklusive Pap-test, rekommenderas enligt standardbehandling.

Makulaödem

I studier på multipel skleros uppträdde makulaödem hos 0,5 % av patienterna som behandlades med den rekommenderade dosen 0,5 mg och hos 1,1 % av patienterna som behandlades med den högre dosen 1,25 mg. Majoriteten av fallen inträffade inom de första 3-4 behandlingsmånaderna. Några patienter fick dimsyn eller försämrad synskärpa, men andra var asymtomatiska och diagnostiserades vid rutinmässig oftalmologisk undersökning. Generellt förbättrades makulaödemet eller försvann

spontant efter utsättande av behandlingen. Risken för återfall om behandlingen sätts in på nytt har inte utvärderats.

Incidensen av makulaödem är högre hos MS-patienter som tidigare haft uveit (17 % för patienter med tidigare uveit mot 0,6 % för patienter utan tidigare uveit). Fingolimod har inte studerats hos patienter med multipel skleros och samtidig diabetes mellitus, en sjukdom som är associerad med ökad risk för makulaödem (se avsnitt 4.4). I studier på njurtransplanterade patienter i vilka patienter med diabetes mellitus ingick, resulterade behandling med fingolimod 2,5 mg och 5 mg i en tvåfaldig ökning av incidensen av makulaödem.

Bradarytmi

Behandlingsstart orsakar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning. I studier på multipel skleros observerades den maximala sänkningen av hjärtfrekvensen inom 6 timmar efter behandlingsstart, med sänkningar av den genomsnittliga hjärtfrekvensen med 12-13 slag per minut för fingolimod 0,5 mg. Sällsynta fall av hjärtfrekvenser under 40 slag per minut hos vuxna och under 50 slag per minut hos pediatrika patienter, observerades hos patienter på fingolimod 0,5 mg. Den genomsnittliga hjärtfrekvensen återgick mot utgångsvärdet inom 1 månad med kronisk behandling. Bradykardi var generell asymptotisk, men vissa patienter upplevde milda till måttliga symtom, däribland hypotension, yrsel, trötthet och/eller hjärtklappning, som försvann inom de första 24 timmarna efter behandlingsstart (se också avsnitt 4.4 och 5.1).

I kliniska studier på multipel skleros upptäcktes AV-block av grad I (förlängt PR-intervall på EKG) efter behandlingsstart hos vuxna och pediatrika patienter. I kliniska prövningar hos vuxna uppkom det hos 4,7 % av patienterna på fingolimod 0,5 mg, hos 2,8 % av patienterna på intramuskulärt interferon beta-1a och hos 1,6 % av patienterna på placebo. AV-block av grad II upptäcktes hos mindre än 0,2 % av de vuxna patienterna på fingolimod 0,5 mg. Efter godkännande för försäljning har enstaka rapporter om spontant övergående, fullständigt AV-block observerats under de sex timmarnas övervakningsperiod efter den första dosen av fingolimod. Patienterna återhämtade sig spontant. Överledningsavvikelse som observerats både i kliniska studier och efter godkännande för försäljning var vanligtvis övergående, asymptotiska och försvann inom de första 24 timmarna efter behandlingsstart. De flesta patienterna behövde ingen medicinsk behandling, men en patient på fingolimod 0,5 mg fick isoprenalin för asymptotiskt AV-block av grad II, Mobitz typ I.

Efter godkännande för försäljning har enstaka, fördröjda händelser, inklusive övergående asystoli och oförklarlig död, inträffat inom 24 timmar efter den första dosen. Dessa fall har komplicerats av samtidigt givna läkemedel och/eller tidigare sjukdom. Orsakssambandet mellan sådana händelser och fingolimod är osäkert.

Blodtryck

I studier på multipel skleros var fingolimod 0,5 mg förenat med en genomsnittlig ökning på ca. 3 mmHg av det systoliska blodtrycket och ca. 1 mmHg av det diastoliska blodtrycket som manifesterades ca. 1 månad efter behandlingsstart. Denna blodtryckshöjning kvarstod vid fortsatt behandling. Hypertoni rapporterades hos 6,5 % av patienterna på fingolimod 0,5 mg och hos 3,3 % av patienterna på placebo. Efter godkännande för försäljning har fall av hypertoni rapporterats under den första månaden efter behandlingsstart och på den första dagen av behandling, som kan kräva behandling med blodtryckssänkande medel eller att behandling med fingolimod avslutas (se även avsnitt 4.4 Effekter på blodtrycket).

Leverfunktion

Förhöjda leverenzym har rapporterats hos vuxna och pediatrika MS-patienter som behandlades med fingolimod. I studier på multipel skleros upplevde 8,0 % och 1,8 % av de vuxna patienterna som behandlades med fingolimod 0,5 mg en asymptotisk förhöjning av ALAT med ≥ 3 x ULN (övre

normalgräns) respektive ≥ 5 x ULN. Hos vissa patienter höjdes levertransaminasnivåerna på nytt vid återinsättande av behandlingen, vilket stödjer ett samband med läkemedlet. I kliniska studier förekom förhöjda transaminaser när som helst under behandlingen, även om de flesta inträffade inom de första 12 månaderna. ALAT-nivåerna återgick till normalvärden inom ca. 2 månader efter utsättande av behandlingen. Hos ett litet antal patienter (N=10 på 1,25 mg, N=2 på 0,5 mg) med ALAT-förhöjningar ≥ 5 x ULN som fortsatte med behandlingen med fingolimod, återgick ALAT-värdena till normalvärden inom ca. 5 månader (se även avsnitt 4.4 Leverfunktion).

Nervsystemet

I kliniska studier inträffade sällsynta fall av händelser med nervsystemet hos patienter, som behandlades med högre doser av fingolimod (1,25 mg eller 5,0 mg) inkluderande ischemisk och hemorragisk stroke och neurologiska atypiska störningar, såsom akut disseminerad encefalomyelit (ADEM)-liknande händelser.

Fall av kramper, däribland status epilepticus, har rapporterats vid användning av fingolimod i kliniska studier och efter godkännande för försäljning.

Kärlhändelser

Sällsynta fall av perifer arteriell ocklusiv sjukdom hos patienter som behandlades med högre doser av fingolimod (1,25 mg).

Andningssystemet

Små dosberoende sänkningar av värden för forcerad expiratorisk volym (FEV1) och diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO) observerades efter 1 månads behandling med fingolimod och förblev sedan stabila. Efter 24 månader var sänkningen från utgångsvärdet för förväntat FEV1 2,7 % för fingolimod 0,5 mg och 1,2 % för placebo, en skillnad som försvann efter behandlingsavbrott. För DLCO var sänkningarna efter 24 månader 3,3 % för fingolimod 0,5 mg och 2,7 % för placebo (se även avsnitt 4.4, Effekter på andningen).

Lymfom

Det har förekommit fall av lymfom av olika varianter, både i kliniska studier och efter godkännande för försäljning, däribland ett dödsfall i Epstein-Barr-virus (EBV)-positivt B-cellslymfom. Förekomsten av fall av non-Hodgkinlymfom (B-cells- och T-cells-) var i kliniska prövningar högre än förväntat i den allmänna befolkningen. Vissa fall av T-cellslymfom rapporterades också efter godkännande för försäljning, inklusive fall av kutant T-cellslymfom (mycosis fungoides) (se även avsnitt 4.4, Maligniteter).

Hemofagocytiskt syndrom

Mycket sällsynta fall av hemofagocytiskt syndrom (HPS) med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som behandlats med fingolimod i samband med en infektion. HPS är ett sällsynt tillstånd som har beskrivits i samband med infektioner, immunosuppression och en mängd olika autoimmuna sjukdomar.

Pediatrisk population

I den kontrollerade, pediatrika studien D2311 (se avsnitt 5.1) var säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter (i åldern 10 till under 18 år) som fick fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg dagligen överensstämmande med den som ses hos vuxna patienter. I studien observerades dock fler neurologiska och psykiatriska störningar. Försiktighet krävs i denna undergrupp på grund av den mycket begränsade kunskapen tillgänglig från den kliniska studien.

I den pediatrika studien rapporterades fall av kramper hos 5,6 % av fingolimod-behandlade patienter och 0,9 % av patienter som behandlades med interferon beta-1a.

Depression och ångest är kända för att inträffa med ökad frekvens i multipel sklerospopulationen. Depression och ångest har också rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med fingolimod.

Milda, enstaka bilirubinökningar har noterats hos pediatrika patienter som använt fingolimod.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Enkeldoser upp till 80 gånger den rekommenderade dosen (0,5 mg) tolererades väl av vuxna, friska försökspersoner. Vid 40 mg rapporterade 5 av 6 försökspersoner lindrigt tryck eller obehag över bröstet, vilket överensstämde kliniskt med en liten luftvägsreaktivitet.

Fingolimod kan ge bradykardi vid behandlingens början. Den minskade hjärtfrekvensen börjar oftast inom en timme efter första dosen och är kraftigast inom 6 timmar. Den negativa kronotropa effekten av fingolimod kvarstår efter 6 timmar och försvagas gradvis under de följande dagarna med behandling (se avsnitt 4.4 för detaljer). Det har förekommit rapporter om långsam, atrioventrikulär överledning, med isolerade rapporter om övergående, fullständigt AV-block, som spontant försvann (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om överdosering utgör första exponeringen för fingolimod är det viktigt att övervaka patienter med en kontinuerlig EKG-mätning och kontroll av hjärtfrekvens och blodtryck varje timme, åtminstone under de första 6 timmarna (se avsnitt 4.4).

Om hjärtfrekvensen är <45 slag per minut hos vuxna, <55 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 12 år och äldre, eller <60 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 10 till under 12 år, efter 6 timmar eller om EKG vid 6 timmar efter den första dosen visar ett AV-block av grad II eller högre eller ett QTc-intervall ≥ 500 ms, ska övervakningen utökas till åtminstone över en natt och tills symtomen har upphört. Förekomsten av AV-block av grad III ska också leda till utökad övervakning, med övervakning över natten.

Varken dialys eller plasmautbyte eliminerar fingolimod från kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA27

Verkningsmekanism

Fingolimod är en sfingosin 1-fosfatreceptormodulator. Fingolimod metaboliseras av sfingosinkinas till den aktiva metaboliten fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat binder vid låga nanomolära koncentrationer till sfingosin 1-fosfat-(S1P)-receptor 1 på lymfocyter och passerar snabbt blod-hjärnbarriären för att binda till S1P-receptor 1 på neurala celler i centrala nervsystemet (CNS). Genom att verka som funktionella antagonister till S1P-receptorer på lymfocyter, blockerar fingolimodfosfat lymfocyternas förmåga att lämna lymfkörtlarna, vilket orsakar omfördelning snarare än förstörelse av lymfocyter. Djurstudier har visat att denna omfördelning minskar infiltrationen av patogena lymfocyter, inklusive pro-inflammatoriska Th17-celler, till CNS, där de skulle ha medverkat till nervinflammation och skada på nervvävnad. Djurstudier och experiment *in vitro* tyder på att fingolimod kan verka via interaktion med S1P-receptorer på neurala celler.

Farmakodynamisk effekt

Inom 4-6 timmar efter den första dosen av fingolimod 0,5 mg minskar antalet lymfocyter till ca. 75 % av utgångsvärdet i perifert blod. Vid fortsatt daglig administrering fortsätter lymfocyttalet att sjunka över en tvåveckorsperiod och når ett lägsta värde på ca. 500 celler/mikroliter eller ca. 30 % av utgångsvärdet. Arton procent av patienterna uppnådde ett lägsta värde under 200 celler/mikroliter vid minst ett tillfälle. Låga lymfocytantal bibehålls med kronisk daglig dosering. Majoriteten av T- och B-lymfocyterna passerar regelbundet genom lymfoida organ och det är främst dessa celler som påverkas av fingolimod. Cirka 15-20 % av T-lymfocyterna är av fenotypen effektor-minnes-T-celler, som är viktiga för perifer immunövervakning. Eftersom denna undergrupp av lymfocyter oftast inte beger sig till lymfoida organ, påverkas den inte av fingolimod. Inom några dagar efter utsättande av fingolimod ökar antalet perifera lymfocyter och typiskt uppnås normala värden inom en till två månader. Kronisk dosering av fingolimod leder till en liten sänkning av neutrofilalet till ca. 80 % av utgångsvärdet. Monocyter påverkas inte av fingolimod.

Fingolimod orsakar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och minskad atrioventrikulär överledning vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4 och 4.8). Den största sänkningen av hjärtfrekvensen ses inom 6 timmar efter dosering och 70 % av den negativa kronotropa effekten uppnås den första dagen. Vid fortsatt administrering återgår hjärtfrekvensen till utgångsvärdet inom en månad. Den sänkning av hjärtfrekvensen som induceras av fingolimod kan reverseras med parenterala doser av atropin eller isoprenalin. Inhalerat salmeterol har också visats ha en blygsam positiv kronotrop effekt. Vid start av behandling med fingolimod sker en ökning av prematura förmakskontraktioner, men frekvensen av förmaksflimmer/-fladder eller kammararytmier eller ektopi ökar inte. Fingolimodbehandling är inte förenad med minskad hjärtminutvolym. Hjärtats autonoma respons, inklusive hjärtfrekvensens dygnsvariation och respons på ansträngning, påverkas inte av behandling med fingolimod.

S1P4 kan delvis bidra till effekten, men var inte huvudreceptorn ansvarig för sänkning av lymfocytantal. Verkningsmekanismen för bradykardi och vasokonstriktion studerades även *in vitro* hos marsvin samt isolerad kaninaorta och -kransartär. Man drog slutsatsen att bradykardi kunde förmedlas primärt genom aktivering av inåtriktad kaliumkanal- eller G-proteinaktiverad inåtriktad K⁺-kanal (IKACH/GIRK) och att vasokonstriktion verkar förmedlas av en Rho-kinas- och kalciumberoende mekanism.

Behandling med en enkeldos eller flera doser fingolimod 0,5 mg och 1,25 mg under två veckor är inte förenad med någon påvisbar ökning av luftvägsmotståndet mätt som FEV1 och forcerat expiratoriskt flöde (FEF) 25–75. Enkeldoser av fingolimod ≥ 5 mg (10 gånger den rekommenderade dosen) är dock förenade med en dosberoende ökning av luftvägsmotståndet. Fingolimodbehandling med multipla doser på 0,5 mg, 1,25 mg eller 5 mg är inte förenad med nedsatt syresättning eller nedsatt syremättnad vid ansträngning eller med ökad luftvägsreaktivitet för metakolin. Försökspersoner på fingolimodbehandling svarar med normal bronkvidgning på inhalede betaantagonister.

Klinisk effekt och säkerhet

Fingolimods effekt har visats i två studier som utvärderade dagliga engångsdoser av fingolimod 0,5 mg och 1,25 mg till vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS). Båda studierna

inkluderade vuxna patienter som hade haft ≥ 2 skov under de 2 föregående åren eller ≥ 1 skov under det föregående året. EDSS-poängen (Expanded Disability Status Score) låg mellan 0 och 5,5. En tredje studie som riktar sig till samma vuxna patientgrupp slutfördes efter godkännande av fingolimod.

Studie D2301 (FREEDOMS) var en 2-årig randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på 1 272 patienter (n=425 på 0,5 mg, 429 på 1,25 mg, 418 på placebo). Medianvärden för karakteristika vid studiestarten var: ålder 37 år, sjukdomsduration 6,7 år och EDSS-poäng 2,0. Studieresultaten visas i tabell 1. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan doserna 0,5 mg och 1,25 mg i något av effektmåten.

Tabell 1
Studie D2301 (FREEDOMS): huvudresultat

| | Fingolimod 0,5 mg | Placebo |
|---|------------------------------|----------------|
| Kliniska effektmått | | |
| Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått) | 0,18** | 0,40 |
| Procentandel patienter som var skovfria efter 24 månader | 70 %** | 46 % |
| Andel med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning† Riskkvot (95 % CI) | 17 % 0,70 (0,52, 0,96)* | 24 % |
| MR-effektmått | | |
| Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner över 24 månader | 0,0 (2,5)** | 5,0 (9,8) |
| Medianantal (genomsnitt) Gadolinium (Gd)-förstärkta lesioner efter 24 månader | 0,0 (0,2)** | 0,0 (1,1) |
| Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolumen över 24 månader | -0,7 (-0,8)** | -1,0 (-1,3) |
| †Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare | | |
| **p < 0,001, *p < 0,05 jämfört med placebo Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset. | | |

Patienter som fullföljde FREEDOMS 24-månaders grundstudie kunde gå med i en dosblind förlängningsstudie (D2301E1) och få fingolimod. Totalt deltog 920 patienter (n=331 fortsatte på 0,5 mg, 289 fortsatte på 1,25 mg, 155 bytte från placebo till 0,5 mg och 145 bytte från placebo till 1,25 mg). Efter 12 månader (månad 36), var 856 patienter (93 %) fortfarande inkluderade. Mellan månad 24 och 36, var den årliga skovfrekvensen (ARR) för patienter på fingolimod 0,5 mg i grundstudien som stod kvar på 0,5 mg 0,17 (0,21 i grundstudien). ARR för patienter som bytt från placebo till fingolimod 0,5 mg var 0,22 (0,42 i grundstudien).

Jämförbara resultat visades i en upprepad 2-årig randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på fingolimod på 1 083 patienter (n=358 på 0,5 mg, 370 på 1,25 mg, 355 på placebo) med RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Medianvärden för utgångsvärden vid behandlingsstart (baseline) var: ålder 41 år, sjukdomsduration 8,9 år, EDSS-poäng 2,5.

Tabell 2
Studie D2309 (FREEDOMS 2): huvudresultat

| | Fingolimod 0,5 mg | Placebo |
|--|------------------------------|----------------|
| Kliniska effektmått | | |
| Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått) | 0,21** | 0,40 |

| | | |
|---|---------------------------|---------------|
| Procentandel patienter som var skovfria efter 24 månader | 71,5 %** | 52,7 % |
| Andel med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning† Riskkvot (95 % CI) | 25 % 0,83 (0,61, 1,12) | 29 % |
| MR-effektmått | | |
| Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner över 24 månader | 0,0 (2,3)** | 4,0 (8,9) |
| Medianantal (genomsnitt) Gadolinium-förstärkta lesioner efter 24 månader | 0,0 (0,4)** | 0,0 (1,2) |
| Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolumen över 24 månader | -0,71 (-0,86)** | -1,02 (-1,28) |
| †Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare **p < 0,001 jämfört med placebo Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset. | | |

Studie D2302 (TRANSFORMS) var en 1-årig, randomiserad, dubbelblind, dubbeldummy, fas III-studie med aktiv kontroll (interferon beta-1a) på 1 280 patienter (n=429 på 0,5 mg, 420 på 1,25 mg, 431 på interferon beta-1a, 30 mikrog givet som intramuskulär injektion en gång i veckan). Medianvärden för karakteristika vid studiestarten var: ålder 36 år, sjukdomsduration 5,9 år och EDSS-poäng 2,0. Studieresultaten visas i tabell 3. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan doserna 0,5 mg och 1,25 mg i något av studiens effektmått.

Tabell 3
Studie D2302 (TRANSFORMS): huvudresultat

| | Fingolimod 0,5 mg | Interferon beta-1a, 30 mikrog |
|---|------------------------------|--|
| Kliniska effektmått | | |
| Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått) | 0,16** | 0,33 |
| Procentandel patienter som var skovfria efter 12 månader | 83 %** | 71 % |
| Andel med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning† Riskkvot (95 % CI) | 6 % 0,71 (0,42, 1,21) | 8 % |
| MR-effektmått | | |
| Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner över 12 månader | 0,0 (1,7)* | 1,0 (2,6) |
| Medianantal (genomsnitt) Gadolinium-förstärkta lesioner efter 12 månader | 0,0 (0,2)** | 0,0 (0,5) |
| Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolumen över 12 månader | -0,2 (-0,3)** | -0,4 (-0,5) |
| †Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare *p < 0,01, **p < 0,001 jämfört med interferon beta-1a Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset. | | |

Patienter som fullföljde TRANSFORMS 12-månaders grundstudie kunde gå med i en dosblind förlängning (D2302E1) och få fingolimod. Totalt deltog 1 030 patienter, men 3 av dessa patienter fick ingen behandling (n=356 fortsatte på 0,5 mg, 330 fortsatte på 1,25 mg, 167 bytte från interferon beta-1a till 0,5 mg och 174 från interferon beta-1a till 1,25 mg). Efter 12 månader (månad 24), var 882 patienter (86 %) fortfarande inkluderade. Mellan månad 12 och 24, var ARR för patienter med fingolimod

0,5 mg i grundstudien som stod kvar på 0,5 mg 0,20 (0,19 i grundstudien). ARR för patienter som bytte från interferon beta-1a till fingolimod 0,5 mg var 0,33 (0,48 i grundstudien).

Poolade resultat av studierna D2301 och D2302 visade en konsekvent och statistiskt signifikant sänkning av den annualiserade skovfrekvensen jämfört med jämförelseläkemedlet i subgrupper uppdelade efter kön, ålder, tidigare behandling mot multipel skleros, sjukdomsaktivitet eller nivå av funktionsnedsättning vid studiestart.

Ytterligare analyser av data från kliniska prövningar visar på en enhetlig behandlingseffekt hos subgrupper av patienter med mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros.

Pediatrik population

Effekten och säkerheten av dagliga engångsdoser av fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg (dos vald utifrån kroppsvikt och exponeringsmätningar) har fastställts hos barn i åldern 10 till <18 år med skovvis förlöpande multipel skleros.

Studie D2311 (PARADIGMS) var en dubbelblind, dubbeldummy, aktivt kontrollerad studie med en flexibel varaktighet upp till 24 månader, med 215 patienter 10 till <18 år (n=107 på fingolimod, 108 på interferon beta-1a 30 mikrog genom intramuskulär injektion en gång i veckan).

Medianvärdena för egenskaper vid behandlingsstart var: ålder 16 år, mediansjukdomstid 1,5 år och EDSS-poäng 1,5. Majoriteten av patienterna var Stadium 2 eller högre (94,4 %) enligt Tanner och vägde >40 kg (95,3 %). Sammanlagt fullbordade 180 (84 %) patienter huvudfasen på studieläkemedel (n=99 [92,5 %] på fingolimod, 81 [75 %] på interferon beta-1a). Resultatutfallen visas i tabell 4.

Tabell 4
Studie D2311 (PARADIGMS): huvudresultat

| | Fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg | Interferon beta-1a, 30 mikrog |
|---|--|--|
| Kliniska effektmått | N=107 | N=107# |
| Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått) | 0,122** | 0,675 |
| Procentandel patienter som var skovfria efter 24 månader | 85,7** | 38,8 |
| MR-effektmått | | |
| Annualiserat antal nytillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner | n=106 | n=102 |
| Justerat medelvärde | 4,393** | 9,269 |
| Antal Gadolinium-förstärkta T1-lesioner per skanning upp till månad 24 | n=106 | n=101 |
| Justerat medelvärde | 0,436** | 1,282 |
| Annualiserad hastighet av hjärnatrofi från behandlingsstart upp till månad 24 | n=96 | n=89 |
| Minsta kvadratiska medelvärdet (Least Square Mean) | -0,48* | -0,80 |
| #En patient som randomiserades för att få interferon beta-1a genom intramuskulär injektion kunde inte svälja dubbeldummyläkemedlet och avbröt studien. Patienten uteslöts från den fullständiga analys- och säkerhetsuppsättningen. | | |
| *p < 0,05, **p < 0,001, jämfört med interferon beta-1a. | | |
| Alla analyser av kliniska effektmått var på den fullständiga analysuppsättningen. | | |

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska data erhöjls från vuxna, friska försökspersoner, njurtransplanterade vuxna patienter och vuxna patienter med multipel skleros.

Den farmakologiskt aktiva metabolit som svarar för effekten är fingolimodfosfat.

Absorption

Fingolimod absorberas långsamt (t_{max} 12–16 timmar) och i hög grad ($\geq 85\%$). Den apparenta absoluta orala biotillgängligheten är 93 % (95 % konfidensintervall: 79–111 %). Steady state-koncentrationer i blodet uppnås inom 1 till 2 månader efter administrering en gång om dagen och ligger på en nivå som är ca. 10 gånger högre än den koncentration som erhålls med den initiala dosen.

Födointag förändrar inte C_{max} eller exponering (AUC) för fingolimod. C_{max} för fingolimodfosfat minskade något med 34 %, men AUC var oförändrad. Således kan fingolimod tas utan hänsyn till måltider (se avsnitt 4.2).

Distribution

Fingolimod distribueras i hög grad i röda blodkroppar med en fraktion i blodkroppar på 86 %. Fingolimodfosfat har ett mindre upptag i blodkroppar på <17 %. Fingolimod och fingolimodfosfat binds i hög grad till proteiner (>99 %).

Fingolimod distribueras i hög grad till kroppsvävnader med en distributionsvolym på ca. 1 200±260 liter. En studie på fyra friska individer som fick en intravenös enkeldos av en analog av fingolimod märkt med radioaktivt jod visade att fingolimod passerar över till hjärnan. I en studie på 13 manliga patienter med multipel skleros som fick fingolimod 0,5 mg/dag var den genomsnittliga mängden av fingolimod (och fingolimodfosfat) i ejakulat vid steady-state ungefär 10 000 gånger lägre än den oralt administrerade dosen (0,5 mg).

Metabolism

Fingolimod transformeras hos människa genom reversibel stereosektiv fosforylering till den farmakologiskt aktiva (S)-enantiomeren av fingolimodfosfat. Fingolimod elimineras genom oxidativ biotransformation, som katalyseras huvudsakligen via CYP4F2 och möjligen andra isoenzymer och efterföljande fettsyraliknande nedbrytning till inaktiva metaboliter. Bildning av farmakologiskt inaktiva, opolära ceramidanaloger av fingolimod observerades också. Det huvudsakliga enzymet involverat i metabolismen av fingolimod är delvis identifierat och kan vara antingen CYP4F2 eller CYP3A4.

Efter administrering av en oral enkeldos av [¹⁴C]-fingolimod är de huvudsakliga fingolimodrelaterade komponenterna i blodet, bedömt på basis av deras andel av AUC av samtliga radiomärkta komponenter upp till 34 dagar efter dosering, oförändrat fingolimod (23 %), fingolimodfosfat (10 %) och inaktiva metaboliter (M3-karboxylsyrametabolit (8 %), M29-ceramidmetabolit (9 %) och M30-ceramidmetabolit (7 %)).

Eliminering

Fingolimods blodclearance är 6,3±2,3 l/tim och den genomsnittliga apparenta terminala eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) är 6–9 dagar. Blodnivåerna av fingolimod och fingolimodfosfat sjunker parallellt i terminalfasen, vilket leder till likartade halveringstider för båda.

Efter oral administrering utsöndras ca. 81 % av dosen långsamt i urinen som inaktiva metaboliter. Fingolimod och fingolimodfosfat utsöndras inte intakta i urinen, men är huvudkomponenterna i feces, där de vardera motsvarar mindre än 2,5 % av dosen. Efter 34 dagar har den administrerade dosen återvunnits till 89 %.

Linjäritet

Koncentrationerna av fingolimod och fingolimodfosfat ökar på ett till synes dosberoende sätt efter multipla dagliga engångsdoser på 0,5 mg eller 1,25 mg.

Karakteristika i specifika patientgrupper

Kön, etnicitet och nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för fingolimod och fingolimodfosfat skiljer sig inte mellan män och kvinnor, mellan patienter med olika etniskt ursprung eller mellan patienter med mild till grav njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion

Hos personer med mild, måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass A, B eller C) observerades ingen förändring av C_{max} för fingolimod, men AUC för fingolimod ökade med 12 %, 44 % respektive 103 %. Hos patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass C) sjönk C_{max} för fingolimodfosfat med 22 % men AUC förändrades inte väsentligt. Farmakokinetiken för fingolimodfosfat utvärderades inte hos patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning. Den apparenta halveringstiden i eliminationsfasen för fingolimod är oförändrad hos personer med mild leverfunktionsnedsättning men förlängs med ca. 50 % hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Fingolimod ska inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) (se avsnitt 4.3). Fingolimod ska introduceras med försiktighet hos patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

Äldre population

Den kliniska erfarenheten och farmakokinetiska informationen beträffande patienter över 65 år är begränsad. Fingolimod ska användas med försiktighet hos patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) ökar fingolimodfosfatkoncentrationen på ett synbart dosproportionellt sätt mellan 0,25 mg och 0,5 mg.

Fingolimodfosfatkoncentrationen vid steady state är cirka 25 % lägre hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) efter daglig administrering av 0,25 mg eller 0,5 mg fingolimod jämfört med koncentrationen hos vuxna patienter behandlade med fingolimod 0,5 mg en gång dagligen.

Det finns inga data tillgängliga för pediatrika patienter under 10 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för fingolimod bedömdes i mus, råtta, hund och apa. De främsta målorganen var lymfsystemet (lymfopeni och lymfoid atrofi), lungor (ökad vikt, glattmuskelhypertrofi i den bronkoalveolära förbindelsen) och hjärtat (negativ kronotrop effekt, blodtrycksstegring, perivaskulära förändringar och myokardiell degenerering) i flera arter; blodkärl (vaskulopati) endast i råtta vid doser på 0,15 mg/kg och högre i en 2-årig studie, vilket representerar en ca. fyrfaldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid daglig dosering av 0,5 mg.

Inga tecken på karcinogenicitet observerades i en 2-årig bioanalys i råtta vid orala fingolimoddoser upp till den maximalt tolererade dosen på 2,5 mg/kg vilket motsvarar en ca. 50-faldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid dosen 0,5 mg. I den 2-åriga musstudien sågs dock en ökad incidens av malignt lymfom vid doser på 0,25 mg/kg, vilket representerar en sexfaldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid daglig dosering av 0,5 mg.

Fingolimod var varken mutagent eller klastogent i djurstudier.

Fingolimod hade ingen effekt på spermietal/motiliteten eller på fertiliteten hos han- och honråttor upp till den högsta testade dosen (10 mg/kg), vilket motsvarar en ca. 150-faldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid en daglig dos om 0,5 mg.

Fingolimod var teratogent hos råttor när det gavs i doser på 0,1 mg/kg eller mer. Läkemedelsexponering hos råttor vid denna dos var liknande den hos patienter vid den terapeutiska dosen (0,5 mg). De vanligaste fetala visceral missbildningarna inkluderade truncus arteriosus persistens och ventrikelseptumdefekt. Den teratogena potentialen hos kanin kunde inte utvärderas fullt ut men en ökad embryo-fetal mortalitet sågs vid doser på 1,5 mg/kg och högre, och vid 5 mg/kg sågs en reduktion av viabla foster liksom fetal tillväxtretardation. Läkemedelsexponering hos kaniner vid dessa doser var liknande den hos patienter.

Hos råttor sjönk överlevnaden hos F1-generationen i den tidiga postpartumperioden vid doser som inte orsakade maternell toxicitet. Fingolimodbehandling påverkade emellertid inte F1-generationens kroppsvikt, utveckling, beteende eller fertilitet.

Under laktation utsöndrades fingolimod i behandlade djurs mjölk i koncentrationer som är 2-3 gånger högre än koncentrationen i maternell plasma. Fingolimod och dess metaboliter passerar placentabarriären hos dräktiga kaniner.

Juvenila djurstudier

Resultaten från två toxicitetsstudier hos unga råttor visade små effekter på neurologiskt beteendesvar, försenad sexuell mognad och ett minskat immunsvaret mot upprepade stimuleringar med keyhole limpet haemocyanin (KLH), vilka inte ansågs vara ogynnsamma. Sammantaget var de behandlingsrelaterade effekterna av fingolimod hos unga djur jämförbara med de som ses hos vuxna råttor vid liknande dosnivåer, med undantag för förändringar i bentäthet och nedsatt neurologiskt beteende (reducerad auditiv skrämresponns) observerade vid doser på 1,5 mg/kg och högre hos unga djur och frånvaron av glattmuskelhypertrofi i lungorna hos de unga råttorna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Pregelatiniserad stärkelse
Fumarsyra
Stearinsyra

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid (E525)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/Aclar

Blisterförpackning av Aluminium-Aluminium

Förpackningar innehållande 7 kapslar (blisterförpackning) eller 28 kapslar (kalenderblisterförpackning)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36892

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.11.2021