

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Gilenya 0,25 mg hårda kapslarGilenya 0,5 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

En hård kapsel 0,25 mg innehåller 0,25 mg fingolimod (som hydroklorid).

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

En hård kapsel 0,5 mg innehåller 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

16 mm kapsel med elfenbensfärgad, ogenomskinlig över- och underdel; märkt med "FTY0.25 mg" radiellt tryckt med svart färg på överdelen och med en rand tryckt radiellt med svart färg på underdelen.

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

16 mm kapsel med klargul, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel; märkt med "FTY0.5 mg" tryckt med svart färg på överdelen och med två ränder tryckta radiellt med gul färg på underdelen.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gilenya 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 äldre) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt:

- Pediatrika patienter med kroppsvikt ≤ 40 kg: en 0,25 mg kapsel oralt en gång om dagen.
- Pediatrika patienter med kroppsvikt > 40 kg: en 0,5 mg kapsel oralt 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 Gilenya 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

Gilenya 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).

Administreringsätt

Detta läkemedel är för oral användning.

Gilenya 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 hämrat immunsystem på grund av tidigare behandlingar).
- Misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt 4.4).
- Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner (hepatit, tuberkulos).
- Aktiva maligniteter.
- Gravyt 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. Överledningsrubbningar var 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 Gilenya. 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 Gilenya.

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. AV-block av grad III 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 Gilenya inte användas till patienter med sinoatrialt block, tidigare symptomatisk bradykardi, återkommande synkope eller hjärtstillestånd, eller hos patienter med betydande QT-förlängning ($QTc > 470$ ms [kvinnor], $QTc > 460$ ms [flickor] eller > 450 ms [pojkar och män]), okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné (se även avsnitt 4.3). För dessa patienter ska behandling med Gilenya 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 Gilenya 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 Gilenya inte påbörjas hos patienter som samtidigt behandlas med dessa substanser (se även avsnitt 4.5). För dessa patienter ska behandling med Gilenya endast övervägas om förväntade fördelar överväger de eventuella riskerna. Om behandling med Gilenya övervägs ska råd från en kardiolog inhämtas om byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen innan behandlingen påbörjas. Om behandlingen 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 QTc-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 QTc-intervallet. Det finns ingen konsekvent signal för att fingolimodbehandling är förenad med en ökad förekomst av avvikare från QTc-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 QTc-intervallet inte observerats, men patienter med risk för QT-förlängning ingick inte i kliniska studier.

Läkemedel som kan förlänga QTc-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 maligniteter" 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 Gilenya 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 Gilenya ska skjutas upp hos patienter med en svår aktiv infektion till dess att infektionen har gått över.

Effekten av Gilenya 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 Gilenya 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 Gilenya när som helst under behandlingen. Om herpesencefalit, hjärnhinneinflammation eller meningoencefalit uppträder bör Gilenya sättas ut och lämplig behandling för respektive infektion ges.

Patienter måste bedömas för deras immunitet mot varicella (vattkoppor) före behandling med Gilenya. 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 marknadsintroduktionen 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

PML har rapporterats vid behandling med fingolimod, sedan marknads godkännandet (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. Majoriteten av PML-fallen har inträffat efter 2 eller fler års behandling med fingolimod. Förutom varaktigheten av exponeringen för fingolimod inkluderar andra potentiella riskfaktorer för PML tidigare behandling med immunsuppressiva läkemedel eller immunmodulatorer och/eller svår lymfopeni ($<0,5 \times 10^9/l$). Patienter med ökad risk ska övervakas noga med avseende på tecken eller symtom på 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. Ett negativt anti-JCV-antikroppstest utesluter inte möjligheten till senare JCV-infektion. Innan behandling med fingolimod inleds, ska en MRT från utgångsläget finnas tillgänglig (vanligtvis inom 3 månader) som referens. Under rutinmässig MRT-undersökning (i enlighet med nationella och lokala rekommendationer), bör läkare vara uppmärksamma på skador som tyder på PML. MRT-förändringar

kan uppstå före kliniska tecken eller symtom. Årliga MRT kan övervägas som en del av en ökad vaksamhet, särskilt hos patienter med 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. Om PML bekräftas måste behandlingen med fingolimod avbrytas permanent (se även avsnitt 4.3).

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) har rapporterats hos patienter som behandlats med sfingosin 1-fosfat- (S1P-) receptormodulatorer, inklusive fingolimod, som utvecklade PML och därefter avbröt behandlingen. IRIS visar sig som en klinisk försämring i patientens tillstånd som kan ske snabbt, kan leda till allvarliga neurologiska komplikationer eller död och är ofta förknippad med karakteristiska förändringar på MRT. Tiden till debut av IRIS hos patienter med PML var vanligtvis från veckor till månader efter att behandling med S1P-receptormodulatorn avbrutits. Övervakning av utvecklingen av IRIS och lämplig behandling av den associerade inflammationen ska utföras.

Human papillomvirusinfektion

Human papillomvirus- (HPV-) infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknads godkännandet (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 Gilenya 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 (ALT) 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 ALT på $\geq 3x$ 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 5x 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 5x 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 Gilenya. 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 fosfatas (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 Gilenya avbrytas. Leverövervakning ska fortsätta. Om serumnivåerna återgår till det normala (inklusive om en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion upptäcks) kan Gilenya 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 Gilenya, ska försiktighet iakttas vid användning av Gilenya 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 Gilenya.

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 (FEV_1) och diffusionskapacitet för koldioxid (DLCO) observerades efter 1 månads behandling med fingolimod och förblev sedan stabila. Gilenya ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig respiratorisk sjukdom, lungfibros eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.8).

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom

Sällsynta fall av posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats vid dosen 0,5 mg i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Symtom som

rapporterades var plötsligt uppkommande, svår huvudvärk, illamående, kräkningar, förändrad mental status, synrubbningar och krampanfall. Symtom på PRES är vanligtvis reversibla, men kan utvecklas till ischemisk stroke eller hjärnblödning. Försenad diagnos och behandling kan leda till bestående neurologiska följsjukdomar. Vid misstanke om PRES ska Gilenya 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 Gilenya. När patienter ska gå över från en annan sjukdomsmodifierande behandling till Gilenya, 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 Gilenya så att immuneffekter av tidigare behandling (dvs. cytopeni) har klingat av.

Gilenya 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 Gilenya 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 Gilenya.

Alemtuzumab har djupgående och långvariga, immunhämmande effekter. Eftersom den faktiska varaktigheten av dessa effekter är okänd, rekommenderas att inte inleda behandling med Gilenya 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 Gilenya (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 marknads godkännandet (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 marknadsföringsgodkännandet. 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 marknadsföringen 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 iakttas 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 Gilenya behövs ett 6 veckors intervall utan behandling, baserat på halveringstid, för att rensa fingolimod från cirkulationen (se avsnitt 5.2). Lymfocyttalen 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 Gilenya kan leda till en additiv effekt på immunsystemet, varför försiktighet är indicerad.

Efter att ha avslutat behandling med fingolimod i samband med PML, rekommenderas det att övervaka patienter med avseende på utveckling av immunrekonstitutionssyndrom (PML-IRIS) (se "Progressiv multifokal leukoencefalopati" ovan).

Försiktighet bör iakttas 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 Gilenya 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 lymfocyttätalet i perifert blod för att bedöma status för lymfocytundergrupper hos patienter som behandlas med Gilenya. 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 Gilenya 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 på Gilenya.
- Det rekommenderas att pediatrika patienter kompletterar alla immuniseringar enligt gällande immuniseringsanvisningar innan behandling med Gilenya 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 iakttas 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 Gilenya. 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 Gilenya 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). Övervägs behandling med Gilenya 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 iakttas 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 Gilenya, eftersom fingolimod tar ungefär 2 månader för 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 marknadsföringsgodkännandet 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 (sfingosin 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 diande barn, ska kvinnor som får Gilenya 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, yrsel eller dåsigheit kan ibland förekomma vid behandlingsstart. Vid behandlingsstart med Gilenya bör patienter 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 marknadsföringsgodkännandet av Gilenya 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); 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 I eukoencefalopati (PML)** Kryptokockinfektioner **
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. 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*** Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)**
Psykiatriska tillstånd	
Vanliga:	Depression

Mindre vanliga:	Sänkt stämningsläge
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Yrsel Migrän
Mindre vanliga:	Kramper
Sällsynta:	Posterioert 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 och provtagningar	
Mycket vanliga:	Förhöjda leverenzymmer (förhöjt alanintransaminas, gammaglutamyltransf eras, aspartattransaminas)
Vanliga:	Viktninskning*** Förhöjda triglycerider i blodet
Mindre vanliga:	Sänkt neutrofiltal
<p>* Frekvenskategorin var baserad på en beräknad exponering på cirka 10 000 patienter för fingolimod i alla kliniska studier.</p> <p>** PML, IRIS och kryptokockinfektioner (inklusive fall av kryptokockmeningit) har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).</p> <p>*** Biverkningar från spontana biverkningsrapporter och litteratur.</p>	

**** Frekvenskategori och riskbedömning baserades på en beräknad exponering av mer än 24 000 patienter för fingolimod 0,5 mg i alla kliniska prövningar.

Beskrivning av valda 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 marknadsintroduktion 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 (se avsnitt 4.4). 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

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). Gilenya 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.

Bradyarytmi

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 generellt asymtomatisk, 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 introduktion på marknaden har enstaka rapporter om spontant övergående, fullständigt AV-block observerats under de sex timmarnas övervakningsperiod efter den första dosen av Gilenya. Patienterna återhämtade sig spontant. Överledningsavvikelse som observerats både i kliniska studier och efter marknadsintroduktion var vanligtvis övergående, asymtomatiska 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 asymtomatiskt AV-block av grad II, Mobitz typ I.

Efter marknadsintroduktion 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 Gilenya 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 marknadsintroduktion 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 Gilenya avslutas (se även avsnitt 4.4 Effekter på blodtrycket).

Leverfunktion

Förhöjda leverenzymmer har rapporterats hos vuxna och pediatrika MS-patienter som behandlades med Gilenya. I studier på multipel skleros upplevde 8,0 % och 1,8 % av de vuxna patienterna som behandlades med fingolimod 0,5 mg en asymtomatisk förhöjning av ALT med $\geq 3x$ ULN (övre normalgräns) respektive $\geq 5x$ 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. ALT-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 ALT-förhöjningar $\geq 5x$ ULN som fortsatte med behandlingen med fingolimod, återgick ALT-värdena till normalvärden inom ca 5 månader (se även avsnitt 4.4 Leverfunktion).

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

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.

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 (FEV_1) och diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO) observerades efter 1 månads behandling med Gilenya och förblev sedan stabila. Efter 24 månader var sänkningen från utgångsvärdet för förväntat FEV_1 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 marknadsintroduktionen, 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 marknadsgodkännandet, 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 fingolimodbehandlade 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 på 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 Gilenya 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 Gilenya 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: L04AE01

Verkningsmekanism

Fingolimod är en sfingosin 1-fosfatreceptormodulator. Fingolimod metaboliseras av sfingosinkinaser 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 neutrofiltalet 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 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, 1,25 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
inhalerade 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 Gilenya.

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
karaktistika 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 effektmåtten.

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†	17 %	24 %
Risikkvot (95 % CI)	0,70 (0,52; 0,96)*	
MR-effektmått		
Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner över 24 månader	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medianantal (genomsnitt) Gd-förstärkta lesioner efter 24 månader	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medianvärdet (genomsnitt) för	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)

procentuell förändring av hjärnvolymin över 24 månader		
<p>† Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare</p> <p>** $p < 0,001$, *$p < 0,05$ jämfört med placebo</p> <p>Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset.</p>		

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 upprepade 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†	25 %	29 %
Riskkvot (95 % CI)	0,83 (0,61; 1,12)	
MR-effektmått		
Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner över 24 månader	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medianantal (genomsnitt) Gd-förstärkta lesioner efter 24 månader	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolymer 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 µg 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†	6 %	8 %
Risikkvot (95 % CI)	0,71 (0,42; 1,21)	

MR-effektmått		
Medianantal (genomsnitt) nyttillkomna eller nyligen förstörade T2- lesioner över 12 månader	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medianantal (genomsnitt) Gd-förstärkta lesioner efter 12 månader	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolymer över 12 månader	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
<p>† Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare</p> <p>* p<0,01, **p<0,001 jämfört med interferon beta-1a</p> <p>Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset.</p>		

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 Gd-förstärkta T1-lesioner per skanning upp till månad 24	n=106	n=101
Justerat medelvärde	0,436**	1,282
Annualiserad hastighet av	n=96	n=89

hjärnatrofi från behandlingsstart upp till månad 24		
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 erhöles 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 Gilenya 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 $1\ 200 \pm 260$ 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 stereoselektiv 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 $6,3 \pm 2,3$ 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 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. Gilenya 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 spermietalet/-motiliteten eller på fertiliteten hos han- och honråtta 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 råtta 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

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Mannitol

Hydroxipropylcellulosa

Hydroxipropylbetadex

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack (E904)

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

Ammoniaklösning, koncentrerad (E527)

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Mannitol

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack (E904)

Alkohol, vattenfri
Isopropylalkohol
Butylalkohol
Propylenglykol (E1520)
Renat vatten
Ammoniaklösning, koncentrerad (E527)
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Dimetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar
2 år

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar
2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

Blisterförpackning av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7 eller 28 hårda kapslar.

Perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7x
1 hårda kapslar.

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

Blisterförpackning av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7, 28 eller
98 hårda kapslar.

Blisterförpackning av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7 eller 28
hårda kapslar i plånboksförpackningar eller multipack innehållande
84 (3 förpackningar med 28) hårda kapslar i
plånboksförpackningar.

Perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7x
1 hårda kapslar.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

EU/1/11/677/001-006EU/1/11/677/010

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 17 mars 2011

Förnyat godkännande: 16 november 2020

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-16

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>