

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fingolimod Zentiva 0,5 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 0,5 mg hart hylki inniheldur 0,5 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvítt til beinhvítt, laust, kornað duft í hylki af stærðinni „3“ ($15,8 \pm 0,4$ mm) með skærgulri, ógegnsærri hettu og hvítum, ógegnsæjum bol.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fingolimod Zentiva er ætlað til nota sem einlyfjameðferð til að breyta sjúkdómsferli hjá eftirfarandi fullorðnum sjúklingum og börnum, 10 ára og eldri sem eru > 40 kg að líkamsþyngd, með afar virka gerð af MS-sjúkdómi (multiple sclerosis) með köstum og bata á milli:

- Sjúklingum með afar virkan sjúkdóm þrátt fyrir heila og fullnægjandi meðferðarlotu með að minnsta kosti einni sjúkdómstemprandi lyfjameðferð (disease modifying therapy) (sjá upplýsingar um undantekningar og útskilnaðartímabil (washout periods) í kafla 4.4 og 5.1) eða
- Sjúklingum með alvarlegan MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli sem versnar hratt og markast af 2 eða fleiri köstum sem valda fötlun á einu ári, og með 1 eða fleiri meinsemdir sem hlaða upp gadolinium við segulómun á höfði eða marktæka aukningu á hleðslu meinsemdar á T2 samanborið við segulómun sem gerð er stuttu áður.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með MS-sjúkdóm skal hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Hjá fullorðnum er ráðlagður skammtur af fingolimod er eitt 0,5 mg hylki til inntöku einu sinni á sólarhring.

Hjá börnum (10 ára og eldri) er ráðlagður skammtur háður líkamsþyngd.

- Börn með líkamsþyngd > 40 kg: eitt 0,5 mg hylki til inntöku einu sinni á sólarhring.
- Börn með líkamsþyngd ≤ 40 kg: 0,25 mg til inntöku einu sinni á sólarhring.

Vegna þess að Fingolimod Zentiva er aðeins fáanlegt sem 0,5 mg hylki hentar það ekki til notkunar hjá börnum sem eru ≤ 40 kg að líkamsþyngd. Önnur viðeigandi lyfjaform og styrkleikar eru fáanleg.

Hjá börnum sem hefja meðferð á 0,25 mg og ná síðar stöðugri líkamsþyngd yfir 40 kg skal skipt yfir á meðferð með 0,5 mg hylkjum. Þegar skipt er frá 0,25 mg skammti í 0,5 mg skammt einu sinni á sólarhring er ráðlagt að haga eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt eins og við upphaf meðferðar.

Ráðlagt er að haga eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt eins og við upphaf meðferðar, þegar gert er hlé á meðferð:

- í 1 sólarhring eða lengur á fyrstu 2 vikum meðferðar.
- lengur en í 7 sólarhringa á 3. og 4. viku meðferðar.
- lengur en í 2 vikur eftir 1 mánaðar meðferð.

Ef hlé á meðferð er styttra en tilgreint er hér að framan, skal halda meðferð áfram með næsta skammti samkvæmt áætlun (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Fingolimod Zentiva skal nota með varúð hjá sjúklingum 65 ára og eldri vegna ófullnægjandi upplýsinga um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Fingolimod var ekki rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í lykilrannsóknunum á MS-sjúkdómi. Samkvæmt klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með allt frá vægri til verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Fingolimod Zentiva má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3). Þó að ekki sé þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi skal gæta varúðar þegar meðferð er hafin hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun fingolimods hjá börnum yngri en 10 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum á aldrinum 10-12 ára (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

Fingolimod Zentiva má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2). Hylkin skal alltaf gleypa heil, án þess að opna þau.

4.3 Frábendingar

- Ónæmisbælingarheilkenni.
- Sjúklingar með aukna hættu á tækifærissýkingum, þ.m.t. ónæmisbældir sjúklingar (þ. á. m. þeir sem eru á ónæmisbælandi meðferð og þeir sem eru ónæmisbældir vegna fyrri meðferða).
- Grunur um eða staðfest ágeng fjöhlreiðra innlyksuheilabólgu (PML) (sjá kafla 4.4).
- Alvarlegar virkar sýkingar, virkar langvinnar sýkingar (lifrabólga, berklar).
- Virkir illkynja sjúkdómar.
- Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
- Sjúklingar sem á síðustu 6 mánuðum fengu hjartadrep, hvikula hjartaöng, slag/skammvinnt blóðþurrðarkast, ómeðhöndlaða hjartabilun (sem krefst meðferðar á sjúkrahúsi) eða hjartabilun af flokki III/IV samkvæmt NYHA (New York Heart Association) (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með verulegar taktruflanir í hjarta sem þurfa á meðferð að halda með lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki Ia eða flokki III (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með gáttasleglarof af 2. gráðu Mobitz gerð II eða gáttasleglarof af þriðju gráðu eða heilkenni sjúks sínushnúts, ef þeir eru ekki með gangráð (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með QT bil í upphafi ≥ 500 millisekúndur (sjá kafla 4.4).
- Meðganga og konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hægur hjartsláttur

Við upphaf meðferðar hægir á hjartslætti innan klukkustundar og getur einnig valdið seinkun á leiðni milli gátta og slegla, þar með talið einstökum tilvikum tímabundins, algjörs gáttasleglarofs sem gengur til baka af sjálfu sér (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Eftir fyrsta skammtinn hægir á hjartslætti innan 1 klukkustundar, og hámarkslækkun hjartsáttartíðni næst innan 6 klst. Þessi áhrif vara næstu daga, en eru yfirleitt vægari, og venjulega dregur úr þeim á næstu vikum. Við áframhaldandi notkun lyfsins nálgast meðalhjartsláttartíðni upphafleg gildi innan 1 mánaðar. Hins vegar getur verið að hjartsláttartíðni einstaka sjúklinga nái ekki upphaflegum gildum fyrir lok fyrsta mánaðarins. Leiðnitruflanir voru yfirleitt tímabundnar og án einkenna. Venjulega þörfuðust þær ekki meðferðar og hurfu á fyrstu 24 klukkustundunum eftir að meðferð var hafin. Ef nauðsyn krefur má vinna á móti hægari hjartslætti af völdum fingolimods með því að gefa atrópín eða isoprenalín skammta með inndælingu.

Taka skal hjartalínurit og mæla blóðþrýsting hjá öllum sjúklingum áður en fyrsti skammtur af fingolimod er gefinn og 6 klst. eftir að fyrsti skammtur hefur verið gefinn. Hafa skal eftirlit með öllum sjúklingum í 6 klukkustundir með tilliti til vísbendinga og einkenna um hægan hjartslátt með því að mæla hjartsláttartíðni og blóðþrýsting á klukkustundar fresti. Ráðlagt er að taka samfellt (rauntíma) hjartalínurit meðan á þessu 6 klst. tímabili stendur.

Ráðlagt er að haga eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt eins og við upphaf meðferðar þegar skipt er frá 0,25 mg skammti yfir í 0,5 mg skammt á sólarhring.

Ef einkenni sem tengjast hægum hjartslætti koma fram eftir að skammtur er tekinn inn skal veita viðeigandi meðferð eftir því sem þörf er á og halda áfram að hafa eftirlit með sjúklingnum þar til einkennin hafa horfið. Ef sjúklingur þarf á lyfjagjöf að halda vegna einkenna meðan á eftirliti eftir fyrsta skammt stendur, skal hafa eftirlit með sjúklingnum yfir nótt á sjúkrastofnun og haga eftirliti á sama hátt og eftir fyrsta skammt, eftir gjöf annars skammts af fingolimod.

Ef hjartsláttartíðni eftir 6 klst. er sú lægsta síðan fyrsti skammturinn var gefinn (sem bendir til þess að hámarkslyfhrif á hjarta séu ekki enn komin fram), skal framlengja eftirlit um að minnsta kosti 2 klst. og þar til hjartsláttartíðni eykst á ný. Að auki, ef hjartsláttartíðni er <45 slög á mínútu hjá fullorðnum, <55 slög á mínútu hjá börnum 12 ára og eldri eða <60 slög á mínútu hjá börnum 10 ára til yngri en 12 ára, eða hjartalínurit sýnir nýtilkomið gáttasleglarof af 2. gráðu eða hærra eða QTc bil ≥ 500 millisekúndur, eftir 6 klst., skal framlengja eftirlitið (í að minnsta kosti eftirlit yfir nótt) og halda skal eftirliti áfram þar til niðurstöður þessara rannsókna hafa náð upphaflegum gildum. Ef fram kemur gáttasleglarof af 3. gráðu, á einhverjum tímapunkti, skal einnig framlengja eftirlitið (í að minnsta kosti eftirlit yfir nótt).

Áhrifin á hjartsláttartíðni og leiðni milli gátta og slegla geta komið fram að nýju þegar meðferð með fingolimod er hafin aftur, háð því hversu langt hlé var gert á meðferðinni og hversu langt er síðan meðferð hófst. Ráðlagt er að haga eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt eins og við upphaf meðferðar, þegar gert er hlé á meðferð (sjá kafla 4.2).

Örsjaldan hefur verið greint frá viðsnúnum T-bylgjum hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með fingolimodi. Ef viðsnúningur T-bylgna á sér stað skal læknirinn tryggja að engin tengd einkenni hjartavöðvablóðþurrðar séu til staðar. Ef grunur er um hjartavöðvablóðþurrð er ráðlagt að leita ráða hjá hjartalækni.

Vegna hættu á alvarlegum breytingum á hjartsláttartakti eða verulegum hæglætti á ekki að nota fingolimod hjá sjúklingum með leiðslurof í gáttum (sino-atrial heart block), sögu um hæglátt með einkennum, endurtekin yfirlið eða hjartastopp, eða hjá sjúklingum með marktæka lengingu QT bils (QTc >470 millisekúndur (fullorðnar konur), QTc >460 millisekúndur (stúlkubörn) eða >450 millisekúndur (fullorðnir karlar og drengir)), háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á eða verulegan

kæfisvefn (sjá kafla 4.3). Einungis skal íhuga meðferð með fingolimod hjá slíkum sjúklingum ef væntanlegur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta og ráða leitað hjá hjartalækni áður en meðferð er hafin til að ákvarða viðeigandi eftirlit. Mælt er með framlengdu eftirliti, þ.e. að minnsta kosti yfir nótt, við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.5).

Fingolimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með hjartsláttaróreglu sem þarfnast meðferðar með lyfjum við hjartsláttaróreglu af flokki I a (t.d. kínidíni eða disopyramíði) eða flokki III (t.d. amiodaroni eða sotaloli). Lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia og flokki III hafa tengst tilvikum af „torsades de pointes“ hjá sjúklingum með hægtakt (sjá kafla 4.3).

Reynsla af fingolimod er takmörkuð hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með betablokkum, kalsíumgangalokum sem hægja á hjartslætti (t.d. verapamili eða diltiazemi) eða öðrum lyfjum sem geta hægt á hjartslætti (t.d. ivabradíni, digoxíni, andkólinesterasalyfjum eða pilocarpíni). Vegna þess að í upphafi meðferðar getur hjartsláttartíðni lækkað (sjá kafla 4.8, „Hægur hjartsláttur“), getur samhliða notkun þessara lyfja við upphaf meðferðar með fingolimod valdið verulegum hægsætti og leiðslurofi. Vegna hugsanlegra samanlagðra áhrifa á hjartsláttartíðni á ekki að hefja meðferð með fingolimod hjá sjúklingum sem eru samhliða á meðferð með þessum lyfjum (sjá kafla 4.5). Einungis skal íhuga meðferð með fingolimod hjá slíkum sjúklingum ef væntanlegur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta. Ef verið er að íhuga meðferð með fingolimod skal leita álits hjá hjartalækni varðandi það að skipta yfir á lyf sem hægja ekki á hjartslætti, áður en meðferð hefst. Ef ekki er hægt að stöðva meðferð með lyfjum sem hægja á hjartslætti, skal leita álits hjá hjartalækni til að ákvarða viðeigandi eftirlit í tengslum við fyrsta skammt, en mælt er með framlengdu eftirliti, þ.e. að minnsta kosti yfir nótt (sjá kafla 4.5).

QT bil

Í ítarlegri rannsókn á QT bili þegar komið var jafnvægi við gjöf 1,25 mg eða 2,5 mg af fingolimodi, og meðan neikvæð áhrif fingolimods á hjartsláttartíðni voru enn til staðar, leiddi meðferð með fingolimodi til lengingar á QTc bili, með efri mörk 90% CI $\leq 13,0$ ms. Ekkert samband er milli skammta eða útsetningar – svörunar fyrir fingolimodi og lengingu QTc bils. Engin ákveðin merki eru um aukna tíðni mikilla frávik (outliers) á QTc bili, hvorki í heild né sem breytingu frá upphafsgildum, í tengslum við fingolimod meðferð.

Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Í rannsóknnum á MS hafa ekki sést klínískt mikilvæg áhrif á lengingu QTc bils en sjúklingar sem voru í hættu á að fá QT lengingu voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir.

Forðast skal notkun lyfja sem geta lengt QTc bilið hjá sjúklingum sem hafa áhættuþætti sem eru mikilvægir í þessu sambandi, til dæmis of lágt kalíum eða meðfædda lengingu á QT bili.

Ónæmisbælandi áhrif

Fingolimod hefur ónæmisbælandi áhrif sem ýta undir sýkingahættu hjá sjúklingum, þ.m.t. tækifærisýkingar sem geta verið banvænar og auka hættuna á myndun eítílfrumukrabbameins og annarra illkynja sjúkdóma, sérstaklega í húð. Læknar skulu fylgjast vandlega með sjúklingum. Sérstaklega þeim sem eru með samhliða sjúkdóma eða þekktu áhættuþætti eins og fyrri ónæmisbælandi meðferð. Ef grunur er um slíka áhættu skal læknirinn íhuga að hætta meðferð í hverju einstöku tilviki (sjá einnig kafla 4.4, „Sýkingar“ og „Illkynja sjúkdómar í húð“, og kafla 4.8, „Eítílfrumukrabbamein“).

Sýkingar

Kjarni lyfhrifa fingolimods er skammtaháð fækkun eítílfrumna í blóði niður í 20-30% af upphafsgildum. Þetta er vegna afturkræfrar bindingar eítílfrumna í eítílvef (sjá kafla 5.1).

Áður en meðferð með fingolimod er hafin á nýleg heildartalning blóðkorna (þ.e. gerð innan síðastliðinna 6 mánaða eða eftir að fyrri meðferð er hætt) að liggja fyrir. Einnig er mælt með reglulegu eftirliti með heildarfjölda blóðkorna meðan á meðferð stendur, eftir 3 mánuði og að minnsta kosti árlega þaðan í frá, og ef einkenni sýkingar koma fram. Ef staðfestur heildarfjöldi eítílfrumna er

$<0,2 \times 10^9/l$, skal gera hlé á meðferð þar til gildin eru aftur orðin eðlileg, vegna þess að í klínískum rannsóknum var meðferð með fingolimodi rofin hjá sjúklingum sem voru með heildarfjölda eítílfrumna $<0,2 \times 10^9/l$.

Hjá sjúklingum sem hafa alvarlega virka sýkingu skal fresta byrjun meðferðar með fingolimod þar til sýkingin er horfin.

Áhrif fingolimod á ónæmiskerfið geta aukið hættuna á sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum (sjá kafla 4.8). Beita skal öruggum greiningaraðferðum og áhrifaríkri meðferð hjá sjúklingum sem fá einkenni sýkingar meðan á meðferð stendur. Við mat sjúklings sem grunur er um að sé með sýkingu sem gæti verið alvarleg skal íhuga að vísa honum til læknis með reynslu í meðhöndlun sýkinga. Gefa skal sjúklingum fyrirsmæli um að greina lækninum tafarlaust frá einkennum um sýkingu meðan á meðferð stendur.

Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal íhuga að hætta meðferð og ekki hefja hana að nýju fyrr en að tekið hefur verið tillit til mats á áhættu/ávinningi.

Brotthvarf fingolimods eftir að meðferð er hætt getur tekið allt að tvo mánuði og því skal gæta árvekni m.t.t. sýkinga á þessu tímabili. Gefa skal sjúklingum fyrirsmæli um að tilkynna öll einkenni sýkingar í allt að tvo mánuði eftir að meðferð með fingolimodi lýkur.

Herpesveirusýking

Alvarleg, lífshættuleg og stundum banvæn tilvik heilabólgu, heilahimnubólgu eða heilahimnu- og heilabólgu af völdum herpes simplex og varicella zoster veiru hafa komið fyrir með fingolimod hvenær sem er á meðferðartímanum. Ef heilabólga, heilahimnubólga eða heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru kemur fram á að hætta meðferð með fingolimod og hefja viðeigandi meðferð við viðkomandi sýkingu.

Meta þarf sjúklinga með tilliti til ónæmis fyrir hlaupabólu (varicella) áður en meðferð með fingolimod hefst. Ráðlagt er að mæla mótefni gegn hlaupabólu-ristilveiru (varicella zoster virus) áður en meðferð með fingolimodi er hafin hjá sjúklingum með sögu um hlaupabólu sem ekki hefur verið staðfest af heilbrigðisstarfsmanni eða sem ekki eru með skráða fulla bólusetningu með hlaupabólubóluefni. Full bólusetning með hlaupabólubóluefni er ráðlögð hjá sjúklingum sem ekki eru með mótefni, áður en meðferð með fingolimod er hafin (sjá kafla 4.8). Fresta skal byrjun meðferðar með fingolimodi í 1 mánuði til þess að bólusetningin nái fullri verkun.

Mengisbólga af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis)

Greint hefur verið frá tilvikum mengisbólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis) (sveppasýking), stundum banvænum, eftir markaðssetningu lyfsins eftir um það bil 2-3 ára meðferð, en nákvæm tengsl við lengd meðferðar eru þó óþekkt (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með einkenni sem samræmast mengisbólgu af völdum cryptococca (t.d. höfuðverk ásamt geðrænum breytingum svo sem ringlun, ofskynjunum og/eða persónuleikabreytingum) skulu tafarlaust gangast undir sjúkdómsgreiningu. Ef mengisbólga af völdum cryptococca greinist skal gera hlé á meðferð með fingolimod og hefja viðeigandi meðferð. Veita skal fjölfaglega ráðgjöf (þ.e. sérfræðingur í smitsjúkdómum) ef leyft verður að hefja meðferð með fingolimod að nýju.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum á meðferð með fingolimod eftir að lyfið var sett á markað (sjá kafla 4.8). PML er tækifærissýking af völdum John Cunningham (JC) veiru, sem getur verið banvæn eða valdið verulegri fötlun. Meirihluti tilvika PML hafa komið fram 2 árum eða síðar eftir meðferð með fingolimodi. Auk lengdrar útsetningar fyrir fingolimodi eru aðrir hugsanlegir áhættuþættir fyrir PML m.a. fyrri meðferð með ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum og/eða veruleg eítílfrumnafæð ($<0,5 \times 10^9/l$). Fylgjast á náið með sjúklingum í aukinni hættu með tilliti til teikna og einkenna PML. PML getur einungis komið fram ef JC-veirusýking er til staðar. Ef prófað er fyrir JC-veiru skal hafa í huga að áhrif eítílfrumnafæðar á nákvæmni prófana fyrir mótefnum gegn JC-veiru hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum á meðferð með fingolimod. Neikvætt próf fyrir mótefnum gegn JC-veiru útilokar ekki möguleika á síðari JC-veirusýkingum. Segulómun í upphafi skal

liggja fyrir áður en meðferð með fingolimod er hafin (yfirleitt tekin innan 3 mánaða) sem viðmið. Við reglubundna segulómun (í samræmi við ráðleggingar í hverju landi og á hverjum stað fyrir sig) skulu læknar fylgjast með vefjaskemmdum sem benda til PML. Niðurstöður segulómunar geta verið augljósar áður en klínísk teikn og einkenni koma fram. Íhuga má að nota árlega segulómun sem hluta af aukinni árvekni hjá sjúklingum sem taldir eru í aukinni hættu á að fá PML. Greint hefur verið frá einkennalausri PML samkvæmt niðurstöðum úr segulómun og jákvæðu JCV DNA í heila- og mænuvökva hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fingolimodi. Ef grunur er um PML skal tafarlaust framkvæma segulómun til greiningar og gera hlé á meðferð með fingolimod þar til PML hefur verið útilokað. Við staðfesta PML verður að hætta meðferð með fingolimodi fyrir fullt og allt (sjá einnig kafla 4.3).

Greint hefur verið frá IRIS (ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution inflammatory syndrome)) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með sphingosin 1-fosfat (S1P) viðtakamótara þ.m.t. fingolimod og fengu PML og hættu meðferð í kjölfarið. IRIS lýsir sér sem klínísk versnun á ástandi sjúklings sem getur verið hröð og getur leitt til alvarlegra fylgikvilla á taugar eða dauðfalls og tengist oft einkennandi breytingum við segulómun. Tíminn þar til IRIS kom fram hjá sjúklingum með PML var yfirleitt frá nokkrum vikum til mánaða eftir að meðferð með S1P viðtakamótara var hætt. Fylgjast á með sjúklingi með tilliti til IRIS og grípa til viðeigandi meðferðar vegna tengdrar bólgu.

HPV-sýkingar (human papilloma virus)

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá HPV-sýkingum (human papilloma virus), þ.m.t. totuvörtum (papilloma), misvexti (dysplasia), vörtum og HPV-tengdu krabbameini meðan á meðferð með fingolimod stendur (sjá kafla 4.8). Vegna ónæmisbælandi eiginleika fingolimods skal íhuga bólusetningu gegn HPV áður en meðferð með fingolimod er hafin að teknu tilliti til ráðlegginga um bólusetningar. Mælt er með krabbameinsskoðun, þar með talið leghálsstroki (Pap strok), í samræmi við viðtekna umönnun.

Sjónudepilsbjúgur

Greint hefur verið frá sjónudepilsbjúg með eða án áhrifa á sjón, hjá 0,5% sjúklinga á meðferð með fingolimodi 0,5 mg, aðallega á fyrstu 3-4 mánuðum meðferðar (sjá kafla 4.8). Því er mælt með augnskoðun 3-4 mánuðum eftir að meðferð hefst. Ef sjúklingar greina frá sjóntruflunum á einhverjum tímupunkti meðan á meðferð stendur skal meta ástand augnbotna, þ.m.t. sjónudepils.

Sjúklingar sem hafa sögu um æðubólgu og sjúklingar með sykursýki eru í aukinni hættu á að fá sjónudepilsbjúg (sjá kafla 4.8). Fingolimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa MS-sjúkdóm ásamt sykursýki. Mælt er með því að sjúklingar með MS-sjúkdóm ásamt sykursýki eða sögu um æðubólgu gangist undir augnskoðun áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur.

Áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg hefur ekki verið metin. Mælt er með því að meðferð með fingolimod sé hætt ef sjúklingur fær sjónudepilsbjúg. Ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð að nýju eftir að sjónudepilsbjúgur hefur gengið til baka skal taka með tilliti til væntanlegs ávinnings og hugsanlegrar áhættu fyrir hvern og einn sjúkling.

Lifrarskaði

Greint hefur verið frá hækkun lifrarensíma, sérstaklega alanín-aminótransferasa (ALAT) en einnig gamma-glútamýl-transferasa (GGT) og aspartat-transamínasa (ASAT) hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm á meðferð með fingolimod. Einnig hefur verið greint frá nokkrum tilvikum bráðrar lifrabilunar þar sem lifrarígræðsla var nauðsynleg og klínískt marktækum lifrarskaða. Teikn um lifrarskaða þ.m.t. greinileg hækkun lifrarensíma í sermi og hækkun heildarbilirúbíns hafa komið fram strax tíu dögum eftir fyrsta skammt og einnig hefur verið greint frá slíku eftir langvarandi notkun Í klínískum rannsóknum urðu hækkanir á ALAT, sem námu þreföldum eðlilegum efri mörkum eða meira, hjá 8,0% fullorðinna sjúklinga á meðferð með fingolimodi 0,5 mg, samanborið við 1,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hækkanir sem námu 5 földum eðlilegum efri mörkum komu fram hjá 1,8% sjúklinga á fingolimodi og 0,9% sjúklinga á lyfleysu. Í klínískum rannsóknum var meðferð með fingolimodi hætt ef hækkunin fór yfir 5 föld eðlileg efri mörk. Hækkun lifrartransamínasa endurtók sig

hjá sumum sjúklingum þegar þeim var gefið lyfið að nýju, sem styður að um orsakasamhengi við fingolimod sé að ræða. Í klínískum rannsóknum urðu hækkanir á transamínösum hvenær sem var meðan á meðferðinni stóð þótt meirihlutinn kæmi fram á fyrstu 12 mánuðunum. Transamínasapéttni í sermi varð aftur eðlileg innan u.þ.b. 2 mánaða eftir að meðferð með fingolimodi var hætt.

Fingolimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlegar undirliggjandi lifrarskemmdir (Child-Pugh flokkur C) og skal því ekki notað hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Vegna ónæmisbælandi eiginleika fingolimods skal fresta byrjun meðferðar hjá sjúklingum með bráða veirulifrabólgu þar til lifrabólgan hefur gengið til baka.

Nýlegar mælingar (þ.e. gerðar innan síðastliðinna 6 mánaða) á transamínasagildum og bilirúbíni skulu liggja fyrir áður en meðferð hefst. Þegar engin klínísk einkenni eru til staðar skal mæla gildi lifrartransamínasa og bilirúbíns í sermi eftir 1, 3, 6, 9 og 12 mánuði á meðferð og reglulega eftir það þangað til 2 mánuðum eftir að notkun fingolimod hefur verið hætt. Ef engin klínísk einkenni eru til staðar og lifrartransamínasar eru umfram þreföld en innan við fimmföld eðlileg efri mörk án aukningar á bilirúbíni í sermi þarf að koma á tíðara eftirliti, m.a. með bilirúbíni í sermi og alkalískum fosfatasa (ALP), til þess að ákvarða hvort frekari aukning hafi orðið og til þess að greina aðra hugsanlega ástæðu starfstruflana í lifur. Ef gildi lifrartransamínasa eru að minnsta kosti fimmföld eðlileg efri mörk eða að minnsta kosti þreföld eðlileg efri mörk ásamt einhverri aukningu á bilirúbíni í sermi á að hætta notkun fingolimod. Hafa á áframhaldandi eftirlit með lifrarstarfsemi. Ef sermisgildi færast í eðlilegt horf (og starfstruflun í lifur er af öðrum orsökum) má hefja meðferð með fingolimod að nýju eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn.

Hjá sjúklingum sem fá einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi, svo sem óútskýrða ógleði, uppköst, kviðverki, þreytu, lystarleysi eða gulu og/eða dökkt þvag, skal mæla lifrarsím og bilirúbín tafarlaust og hætta meðferð ef verulegar lifrarskemmdir eru staðfestar. Ekki á að hefja meðferð að nýju nema ef hægt er að staðfesta aðrar líklegar orsakir á teiknum og einkennum lifrarskaða

Þó að engar upplýsingar liggi fyrir um að sjúklingar sem hafa fengið lifrarsjúkdóma séu í aukinni hættu á að fá hækkuð gildi á niðurstöðum blóðrannsókna á lifrarstarfsemi þegar þeir eru á meðferð með fingolimod, skal gæta varúðar við notkun fingolimod hjá sjúklingum sem hafa sögu um alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Áhrif á blóðþrýsting

Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði tekist að lækka með lyfjum voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum fyrir markaðssetningu og sérstakrar varúðar er þörf ef sjúklingar með vanmeðhöndlaða blóðþrýstingshækkun fá meðferð með fingolimod.

Í klínískum rannsóknum á MS varð um það bil 3 mmHg hækkun á slagbilsþrýstingi hjá sjúklingum sem voru á meðferð með 0,5 mg af fingolimodi og um það bil 1 mmHg hækkun á lagbilsþrýstingi, sem kom fyrst fram um það bil 1 mánuði eftir að meðferð hófst og hélst við áframhaldandi meðferð. Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu sem stóð í 2 ár var greint frá háþrýstingi sem aukaverkun hjá 6,5% sjúklinga sem fengu 0,5 mg af fingolimodi og 3,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Því skal hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð stendur.

Áhrif á öndun

Lítilsháttar skammtaháðar lækkanir á FEV₁ (forced expiratory volume) og kolmónoxíðflutningsgetu lungna (diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO)) sáust hjá þeim sem voru á meðferð með fingolimod. Þær komu fram á fyrsta mánuði meðferðar og héldust stöðugar eftir það. Gæta skal varúðar við notkun fingolimod hjá sjúklingum með alvarlega öndunarfærasjúkdóma, bandvefsmyndun í lungum og langvinnan teppusjúkdóm í lungum (sjá kafla 4.8).

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis (PRES) við notkun 0,5 mg skammts í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Einkennin sem greint hefur verið frá eru m.a. skyndilegur slæmur höfuðverkur, ógleði, uppköst,

breyting á andlegu ástandi, sjóntruflanir og krampar. Einkenni afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis (PRES) ganga yfirleitt til baka en geta þróast yfir í blóðþurrðarheillaslag eða heilablæðingu. Töf á greiningu og meðferð getur haft varanlegar afleiðingar í taugakerfi. Ef grunur er um afturkræft aftara heilakvillaheilkenni skal stöðva meðferð með fingolimod.

Fyrri meðferð með ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi fingolimod þegar sjúklingum er skipt af meðferð með teriflunomidi, dimetyl fumarati eða alemtuzumabi yfir á fingolimod. Þegar sjúklingar skipta af annarri sjúkdómstemprandi lyfjameðferð yfir á fingolimod verður að íhuga helmingunartíma og verkunarhátt hinnar meðferðarinnar til að forðast samanlögð áhrif á ónæmiskerfið og jafnframt til að lágmarka hættu á endurvirkjun sjúkdómsins. Mælt er með heildartalningu blóðkorna áður en meðferð með fingolimod er hafin til að tryggja að áhrif fyrri meðferðar á ónæmiskerfið (þ.e. blóðfrumnafæð) hafi gengið til baka.

Almennt má hefja meðferð með fingolimod strax eftir að meðferð með interferoni eða glatiramer asetati er hætt. Fyrir dimetyl fumarat á útskilnaðartímabilið (washout period) að vera nægilega langt til að niðurstöður heildartalningar blóðkorna sýni eðlileg gildi áður en meðferð með fingolimod er hafin.

Vegna langs helmingunartíma brotthvarfs natalizumabs tekur brotthvarf yfirleitt allt að 2-3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Brotthvarf teriflunomids úr plasma er einnig hægt. Ef brotthvarfi er ekki hraðað getur úthreinsun teriflunomids úr plasma tekið frá nokkrum mánuðum upp í 2 ár. Hraðað brotthvarf eins og það er skilgreint í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir teriflunomid er ráðlagt eða að öðrum kosti skal útskilnaðartímabilið ekki vera styttra en 3,5 mánuðir. Gæta þarf varúðar hvað varðar samhliða áhrif á ónæmiskerfið þegar sjúklingum er skipt af meðferð með natalizumabi eða teriflunomidi yfir á meðferð með fingolimod.

Alemtuzumab hefur mikil og langvarandi ónæmisbælandi áhrif. Þar sem raunveruleg lengd þessara áhrifa er ekki þekkt er ekki ráðlagt að hefja meðferð með fingolimod eftir meðferð með alemtuzumabi nema ávinningur slíkrar meðferðar vegi augljóslega upp á móti áhættunni fyrir tiltekinn sjúkling.

Ákvörðun um að veita langvarandi samhliða meðferð með barksterum skal taka að vandlega íhuguðu máli.

Samhliða meðferð með öflugum CYP450 virkjum

Gæta skal varúðar við samhliða notkun fingolimods og öflugra CYP450 virkja. Samhliða meðferð með jóhannesarjurt (jónsmessurinna, St. John's Wort) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Illkynja sjúkdómar

Illkynja sjúkdómar í húð

Greint hefur verið frá grunnfrumukrabbameini og öðrum æxlum í húð, þ.m.t. illkynja sortuæxli, flöguþekjukrabbameini, Kaposi-sarkmeini og Merkel-frumukrabbameini hjá sjúklingum á meðferð með fingolimod (sjá kafla 4.8). Vera skal á varðbergi gagnvart sárum á húð og ráðlagt er að framkvæma lækisfræðilegt mat á húðinni þegar meðferð hefst og síðan á 6 til 12 mánaða fresti að teknu tilliti til klíníks mats. Visa skal sjúklingnum til húðsjúkdómalækis ef grunsamleg sár greinast.

Vegna þess að hugsanleg hættu er á illkynja vexti í húð skal vara sjúklinga á meðferð með fingolimodi við útsetningu fyrir sólarljósi án varnar. Þessir sjúklingar skulu ekki fá samhliða ljósameðferð með UV-B-geislum eða PUVA-geislameðferð.

Eitilfrumukrabbamein

Greint hefur verið frá eitilfrumukrabbameini í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Tilvikin sem greint var frá voru misleit (heterogeneous) í eðli sínu, aðallega non-Hodgkins eitilfrumukrabbamein þ.m.t. B-frumugerðar og T-frumugerðar eitilfrumukrabbamein. T-frumugerðar eitilfrumukrabbamein í húð (svepplíki, mycosis fungoides) hafa komið fram. Banvænt tilvik eitilfrumukrabbameins af B-frumugerð sem var jákvætt fyrir Epstein-Barr veiru hefur einnig komið fram. Ef grunur er um eitilfrumukrabbamein á að hætta meðferð.

Konur sem geta orðið þungaðar

Vegna hættu fyrir föstur á ekki að nota fingolimod á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar sem nota ekki örugga getnaðarvörn. Áður en meðferð hefst á að upplýsa konur sem geta orðið þungaðar um hættu fyrir föstur, að þær verði að vera með neikvætt þungunarpróf og verði að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.3 og 4.6 og upplýsingar í upplýsingapakka fyrir lækna).

Tútnaðar meinsemdir (tumefactive lesions)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum tútnaðra meinsemda tengdum MS kasti. Í tilvikum alvarlegra kasta, skal framkvæma segulómun til að útiloka tútnaðar meinsemdir. Læknar skulu íhuga í hverju tilviki fyrir sig að hætta meðferð með ávinning og áhættu fyrir einstaklinginn í huga.

Endurkoma sjúkdóms (afturkast) þegar meðferð með fingolimodi hefur verið hætt

Eftir markaðssetningu hefur mjög sjaldan komið fram alvarleg versnun sjúkdóms hjá sjúklingum sem hætta notkun fingolimod. Þetta hefur yfirleitt komið í ljós innan 12 vikna eftir að meðferð með fingolimodi hefur verið hætt en einnig hefur verið greint frá þessu allt að 24 vikum eftir að meðferð með fingolimod hefur verið hætt. Því á að gæta varúðar þegar meðferð með fingolimodi er hætt. Ef talið er nauðsynlegt að hætta meðferð með fingolimodi á að hafa í huga mögulega endurkomu sjúkdóms með óhemjumikla sjúkdómsvirkni og fylgjast á með sjúklingum með tilliti til viðeigandi teikna og einkenna og hefja meðferð við hæfi eftir því sem við á (sjá „Meðferð hætt“ hér fyrir neðan).

Meðferð hætt

Ef ákvörðun er tekin um að hætta meðferð með fingolimod þurfa að líða 6 vikur án meðferðar, vegna helmingunartímans, til þess að fingolimod hverfi úr blóðinu (sjá kafla 5.2). Fjöldi eitilfrumna nær stigvaxandi aftur eðlilegum mörkum innan 1-2 mánaða hjá flestum sjúklingum eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 5.1) þó svo að það geti tekið mun lengri tíma að ná eðlilegum mörkum hjá sumum sjúklingum. Ef önnur lyfjameðferð er hafin á þessu tímabili leiðir það til samhliða útsetningar fyrir þeirri meðferð og fingolimodi. Notkun ónæmisbælandi lyfja fljótlega eftir að meðferð með fingolimod er hætt getur leitt til samanlagðra áhrifa á ónæmiskerfið og skal því gæta varúðar.

Þegar meðferð með fingolimodi er hætt vegna PML er ráðlagt að fylgjast með sjúklingum með tilliti til IRIS (ónæmisendurvirkjunarheilkenni) (PML-IRIS) (sjá „Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga“ hér á undan).

Gæta skal varúðar þegar fingolimod meðferð er hætt vegna hættu á afturkasti (sjá „Endurkoma sjúkdóms (afturkast) þegar meðferð með fingolimodi hefur verið hætt“ hér fyrir ofan). Ef nauðsynlegt er talið að hætta meðferð með fingolimod, skal fylgjast með sjúklingum á þessum tíma með tilliti til viðeigandi einkenna hugsanlegrar endurkomu sjúkdóms.

Áhrif á mótefnamælingar

Þar sem fingolimod veldur fækkun eitilfrumna í blóðrás með endurdreifingu þeirra til eitla og milta (secondary lymphoid organs), er ekki hægt að notast við fjölda eitilfrumna í blóði til þess að meta undirtegundir eitilfrumna sjúklings á meðferð með fingolimod. Til rannsókna sem notast við einkjarna frumur í blóði þarf meira blóðrúmmál vegna fækkunar eitilfrumna í blóðrás.

Börn

Öryggi hjá börnum er svipað og hjá fullorðnum og því gilda varnaðarorð og varúðarreglur fyrir fullorðna einnig hjá börnum.

Sérstaklega skal hafa eftirfarandi í huga þegar fingolimod er ávísað handa börnum:

- Varúðarreglum skal fylgja við gjöf fyrsta skammts (sjá „Hægur hjartsláttur“ hér fyrir ofan). Viðhafa skal sömu varúðarreglur og ráðlagðar eru við fyrsta skammt þegar skammti er breytt frá 0,25 mg í 0,5 mg á sólarhring.
- Í samanburðarrannsókninni D2311 hjá börnum var tilkynnt um hærri tíðni krampa, kvíða, geðlæðar og þunglyndis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fingolimod í

- samanburði við sjúklinga á meðferð með interferoni beta-1a. Gæta skal varúðar hjá þessum undirhópi (sjá kafla 4.8, „Börn“).
- Komið hafa fram væg einangruð tilvik hækkunar bilirúbíns hjá börnum sem fá fingolimod.
- Ráðlagt er að börn ljúki öllum ónæmisaðgerðum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með fingolimod er hafin (sjá „Sýkingar“ hér fyrir ofan).
- Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum á aldrinum 10–12 ára, léttari en 40 kg eða með Tanner stig <2 (sjá kafla 4.8 og 5.1). Gæta skal varúðar hjá þessum undirhópum þar sem mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum.
- Upplýsingar um langtímaöryggi hjá börnum liggja ekki fyrir.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi meðferð

Æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi meðferð má ekki gefa samhliða vegna hættunnar á samanlögðum áhrifum á ónæmiskerfið (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Einnig skal gæta varúðar þegar sjúklingar eru að skipta yfir af langvirkri meðferð með áhrifum á ónæmiskerfið, svo sem natalizumabi, teriflunomidi eða mitoxantroni (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi jókst ekki tíðni sýkinga þegar samhliða stutt meðferð með barksterum var gefin við köstum.

Bólusetningar

Meðan á meðferð með fingolimod stendur og í allt að 2 mánuði eftir að meðferð er hætt, geta bólusetningar haft minni verkun. Notkun lifandi veiklaðra bóluefna getur haft í för með sér hættu á sýkingum og því skal forðast slíkar bólusetningar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Lyf sem valda hægum hjartslætti

Fingolimod hefur verið rannsakað í samsettri meðferð með atenololi og diltiazemi. Þegar fingolimod var notað ásamt atenololi í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum, hægði 15% meira á hjartsláttarhraða þegar meðferð með fingolimod var hafin, en þau áhrif hefur diltiazem ekki. Ekki skal hefja meðferð með fingolimod hjá sjúklingum sem eru á meðferð með betablokkum, eða öðrum lyfjum sem gætu hægt á hjartslætti, svo sem lyfjum við hjartsláttaröreglu af flokki Ia og III, kalsíumgangalokum (svo sem verapamili eða diltiazemi), ivabradini, digoxini, andkólinesterasalyfjum eða pilocarpini vegna mögulegra samanlagðra áhrifa á hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef verið er að íhuga meðferð með fingolimod hjá slíkum sjúklingum skal leita álits hjá hjartalækni varðandi það að skipta yfir á lyf sem hægja ekki á hjartslætti og viðeigandi eftirlit við upphaf meðferðar, en mælt er með framlengdu eftirliti, þ.e. að minnsta kosti yfir nótt ef ekki er hægt að stöðva meðferðina með lyfjum sem hægja á hjartslætti.

Lyfjahvarfafræðileg áhrif annarra lyfja á fingolimod

Fingolimod umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP4F2. Önnur ensím eins og CYP3A4 geta einnig átt þátt í umbroti þess, sérstaklega þegar um er að ræða öfluga hvötun á CYP3A4. Ekki er búist við að öflugir hemlar á flutningsprótein hafi áhrif á dreifingu og brotthvarf fingolimods. Samhliða gjöf fingolimods og ketoconazols leiddi til 1,7-faldrar aukningar á útsetningu (AUC) fyrir fingolimodi og fingolimod fosfati vegna hömlunar á CYP4F2. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem geta hamlað CYP3A4 (próteasahemla, azól sveppalyfja og sumra makrólíða svo sem clarithromycins og telithromycins).

Samhliða notkun carbamazepins 600 mg tvisvar á sólarhring við jafnvægi og staks skammts af fingolimodi 2 mg minnkaði AUC fyrir fingolimod og umbrotsefni þess um u.þ.b. 40%. Aðrir öflugir CYP3A4 ensímvirkjar t.d. rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz og jóhannesarjurt geta dregið úr AUC fyrir fingolimod og umbrotsefni þess að minnsta kosti þetta mikið. Þar sem þetta getur hugsanlega dregið úr verkuninni skal gæta varúðar við samhliða notkun. Samhliða notkun með jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St. John's Wort) er hins vegar ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvarfafræðileg áhrif fingolimods á önnur lyf

Ólíklegt er að fingolimod hafi áhrif á lyf sem hreinsast aðallega út fyrir tilstilli CYP450 ensíma eða hvarfefna helstu flutningspróteinanna.

Samhliða gjöf fingolimods og ciclosporins olli ekki breytingum á útsetningu fyrir ciclosporini eða fingolimodi. Því er ekki gert ráð fyrir að fingolimod breyti lyfjahvörfum lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4.

Samhliða gjöf fingolimods og getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinylestradiols og levonorgestrels) olli ekki breytingum á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjunum til inntöku. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum við getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda önnur progestagen, en ekki er búist við að fingolimod hafi áhrif á útsetningu fyrir þeim.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir kvenna

Konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn eiga ekki að nota fingolimod (sjá kafla 4.3). Aður en meðferð er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar verður því að liggja fyrir neikvætt þungunarpróf og veita skal ráðgjöf varðandi alvarlega hættu fyrir fósttrið. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að meðferð með fingolimod hefur verið hætt vegna þess að brotthvarf fingolimods úr líkamanum tekur um það bil 2 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Sérstakar aðgerðir eru einnig tilgreindar í upplýsingapakka fyrir lækna. Þessar aðgerðir verður að innleiða áður en fingolimod er ávísað handa konum og meðan á meðferð stendur.

Þegar meðferð með fingolimodi er hætt vegna fyrirhugaðrar þungunar þarf að hafa í huga hugsanlega endurkomu sjúkdómsvirkni (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Byggt á reynslu hjá mönnum, benda upplýsingar sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins til þess að notkun fingolimods tengist 2-falt aukinni hættu á alvarlegum vansköpunum þegar það er notað á meðgöngu, samanborið við tíðni sem komið hefur fram hjá almennu þýði (2-3%; EUROCAT).

Oftast var greint frá eftirtöldum alvarlegum vansköpunum:

- Meðfæddur hjartasjúkdómur eins og op á milli gátta eða slegla, ferna Fallots.
- Afbrigðileiki í nýrum.
- Afbrigðileiki í stoðkerfi.

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif fingolimods á hríðir og fæðingu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun þar með talið fósturlát og vansköpun líffæra, einkum varanlegan slagæðarstofn (persistent truncus arteriosus) og sleglaskiptargalla (ventricular septal defect) (sjá kafla 5.3). Ennfremur er þekkt að viðtakinn sem fingolimod hefur áhrif á (sphingosin 1-fosfat viðtakinn) tekur þátt í æðamyndun þegar fósturvísirinn er að myndast.

Vegna þessa á ekki að nota fingolimod á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Notkun fingolimods á að hætta 2 mánuðum fyrir fyrirhugaða þungun (sjá kafla 4.4). Ef kona verður þunguð verður að hætta meðferð með fingolimodi. Veita á læknisfræðilega ráðgjöf um hættu á skaðlegum áhrifum á fóstur í tengslum við meðferð og framkvæma ómskoðun.

Brjóstagjöf

Fingolimod skilst út í brjóstamjólki hjá dýrum sem fá meðferð meðan þau mjólka (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana af völdum fingolimods á börn á brjósti, mega konur sem eru á meðferð með fingolimod ekki hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Upplýsingar úr forklínískum rannsóknum benda ekki til þess að fingolimod hafi tengsl við aukna hættu á minnkaðri frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fingolimod hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sundl eða syfja geta hins vegar einstöku sinnum komið fyrir við upphaf meðferðar. Mælt er með því að haft sé eftirlit með sjúklingum í 6 klukkustundir þegar meðferð er hafin (sjá kafla 4.4, „Hægur hjartsláttur“).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir (tíðni $\geq 10\%$) 0,5 mg skammts voru höfuðverkur (24,5%), hækkun lifrarendíma (15,2%), niðurgangur (12,6%), hósti (12,3%), inflúensa (11,4%), skútabólga (10,9%) og bakverkur (10,0%).

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu lyfsins með aukaverkanatilkynningum eða í rituðum heimildum eru tilgreindar hér á eftir. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Inflúensa Skútabólga
	Algengar:	Herpesveirusýkingar, Berkjubólga, Litbrigðamygla

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkun
	Sjaldgæfar:	Lungnabólga
	Tíðni ekki þekkt:	Ágeng fjöhlreiðra innlyksuheilabólga (PML)**, Sýkingar af völdum cryptococca**
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Algengar:	Grunnfrumukrabbamein
	Sjaldgæfar:	Illkynja sortuæxli****
	Mjög sjaldgæfar:	Eitilfrumukrabbamein***, Flöguþekjukrabbamein****
	Koma örsjaldan fyrir:	Kaposi-sarkmei****
	Tíðni ekki þekkt:	Merkel-frumukrabbamein***
Blóð og eitlar	Algengar:	Eitilfrumnafæð, Hvítfrumnafæð
	Sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð
	Tíðni ekki þekkt:	Sjálfsnæmisrauðalosblóðleysi***, Bjúgur á útlimum***
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt:	Ofnæmisviðbrögð, þar með talið útbrot, ofsakláði og ofnæmisbjúgur við upphaf meðferðar*** Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (IRIS) **
Geðræn vandamál	Algengar:	Þunglyndi
	Sjaldgæfar:	Depurð
Taugakerfi	Mjög algengar:	Höfuðverkur
	Algengar:	Sundl Mígreni
	Sjaldgæfar:	Krampar
	Mjög sjaldgæfar:	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible, encephalopathy syndrome (PRES))*
	Tíðni ekki þekkt	Veruleg sjúkdómsversnun eftir að meðferð fingolimod hefur verið hætt***
Augu	Algengar:	Þokusýn
	Sjaldgæfar:	Sjónudepilsbjúgur
Hjarta	Algengar:	Hægtaktur Gáttasleglarof
	Koma örsjaldan fyrir:	Viðsnúningur T-bylgna***
Æðar	Algengar:	Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar:	Hósti
	Algengar:	Mæði
Meltingarfæri	Mjög algengar:	Niðurgangur
	Sjaldgæfar:	Ógleði***
Lifur	Tíðni ekki þekkt:	Bráð lifrabíln***
Húð og undirhúð	Algengar:	Exem, Hárlos, Kláði
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar:	Bakverkir
	Algengar	Vöðvaverkir Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar:	Þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar:	Hækkun lifrarensíma (hækkun ALAT, gamma-glútamýl-transferasa, aspartat transamínasa)
	Algengar:	Þyngdartap*** Hækkun þríglýseríða í blóði
	Sjaldgæfar:	Fækkun daufkyrninga

* Ekki skráð í FREEDOMS, FREEDOMS II og TRANSFORMS rannsóknunum. Tíðniflokkun

byggist á áætlaðri útsetningu fyrir fingolimodi hjá um það bil 10.000 sjúklingum í öllum klínískum rannsóknum.

- ** Greint hefur verið frá PML, IRIS og sýkingum af völdum cryptococca (þar með talið tilvikum mengisbólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis)) eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).
- *** Aukaverkanir úr aukaverkanatilkynningum og rituðum heimildum.
- **** Tíðniflokkur og áhættumat var byggt á áætlaðri útsetningu hjá fleiri en 24.000 sjúklingum fyrir fingolimodi 0,5 mg í öllum klínískum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Sýkingar

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi var heildartíðni sýkinga (65,1%) af 0,5 mg skammtinum svipuð og af lyfleysu. Hins vegar voru sýkingar í neðri öndunarvegum, aðallega berkjubólga og í minna mæli herpessýking og lungnabólga, algengari hjá sjúklingum á meðferð með fingolimod. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum dreifðrar herpessýkingar, þar með talið banvænum tilvikum, jafnvel við 0,5 mg skammt.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá sýkingum með tækifærissýklum, svo sem veirum (t.d. varicella zoster veiru [VZV], John Cunningham veiru [JCV] sem veldur ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu [progressive multifocal leukoencephalopathy [PML]], herpes simplex veiru [HSV]), sveppum (t.d. cryptokokkum þar með talið mengisbólga af völdum cryptokokka) eða bakteríum (t.d. ódæmigerðum mycobakteríum), sem í sumum tilvikum hafa verið banvænar (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá HPV-sýkingum (human papilloma virus), þ.m.t. totuvörtum (papilloma), misvexti (dysplasia), vörtum og HPV-tengdu krabbameini meðan á meðferð með fingolimod stendur (sjá kafla 4.4).

Vegna ónæmisbælandi eiginleika fingolimods skal íhuga bólusetningu gegn HPV áður en meðferð með fingolimod er hafin að teknu tilliti til ráðlegginga um bólusetningar. Mælt er með krabbameinsskoðun, þar með talið leghálsstroki (Pap strok), í samræmi við viðtekna umönnun.

Sjónudepilsbjúgur

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi kom sjónudepilsbjúgur fram hjá 0,5% sjúklinga á meðferð með ráðlögðum 0,5 mg skammti og 1,1% sjúklinga sem fengu meðferð með stærri skammtinum, 1,25 mg. Flest tilvikin áttu sér stað innan 3-4 mánaða eftir að meðferð hófst. Sumir sjúklinganna fundu fyrir þokusjón eða minnkaðri sjónskerpu, en aðrir höfðu engin einkenni og greindust við reglubundna augnskoðun. Sjónudepilsbjúgurinn lagaðist yfirleitt af sjálfu sér eða hvarf alveg eftir að meðferð var hætt. Hættan á þetta komi fram aftur ef meðferð með lyfinu er hafin að nýju hefur ekki verið metin.

Tíðni sjónudepilsbjúgs er aukin hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem hafa sögu um æðubólgu (17% hjá þeim sem eru með sögu um æðubólgu samanborið við 0,6% án sögu um æðubólgu). Fingolimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem einnig hafa sykursýki, sjúkdóm sem tengist aukinni hættu á sjónudepilsbjúg (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum á nýrnaígræðslum sem einnig tóku til sjúklinga með sykursýki, leiddi meðferð með 2,5 mg og 5 mg af fingolimodi til tvöfaldrar aukningar á tíðni sjónudepilsbjúgs.

Hægur hjartsláttur

Við upphaf meðferðar hægir tímabundið á hjartslætti og getur einnig orðið seinkun á leiðni milli gátta og slegla. Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi komu hámarksáhrifin fram innan 6 klst. eftir að meðferð var hafin, þar sem lækkun á meðalhjartsláttartíðni var 12-13 slög á mínútu af fingolimod 0,5 mg. Hjartsláttartíðni undir 40 slögum á mínútu hjá fullorðnum og undir 50 slögum á mínútu hjá börnum sást mjög sjaldan hjá sjúklingum á meðferð með 0,5 mg af fingolimod. Meðalhjartsláttartíðni nálgast aftur upphafleg gildi innan 1 mánaðar við langvarandi meðferð. Hægtaktur var yfirleitt án einkenna en sumir sjúklingar fundu fyrir vægum eða miðlungsmiklum einkennum, þ.m.t. lágþrýstingi, sundli, þreytu og/eða hjartsláttarónotum, sem hurfu innan 24 klukkustunda eftir að meðferð var hafin

(sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi greindist fyrstu gráðu gáttasleglarof (lengt PR bil á hjartalínuriti) eftir að meðferð var hafin hjá fullorðnum og börnum. Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum greindist það hjá 4,7% sjúklinga á 0,5 mg af fingolimodi, hjá 2,8% sjúklinga á interferoni beta-1a til notkunar í vöðva og hjá 1,6% sjúklinga á lyfleysu. Annarrar gráðu gáttasleglarof greindist hjá færri en 0,2% fullorðinna sjúklinga á 0,5 mg af fingolimod. Eftir markaðssetningu fingolimod hefur verið greint frá einstökum tilvikum tímabundins, algjörs gáttasleglarofs sem gekk til baka af sjálfu sér, meðan á 6 klukkustunda eftirlitstímabilinu eftir fyrsta skammt af fingolimod stóð. Sjúklingarnir náðu sér sjálfkrafa. Leiðslutruflanirnar, sem komu fram bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, voru yfirleitt tímabundnar, án einkenna og gengu til baka innan 24 klukkustunda eftir að meðferð var hafin. Flestir sjúklinganna þurftu ekki á læknisfræðilegu inngripi að halda, en 1 sjúklingur sem var á 0,5 mg af fingolimod fékk isoprenalin við einkennalaus annarrar gráðu gáttasleglarofi af Mobitz I gerð.

Eftir markaðssetningu hafa komið fram einstök síðkomin tilvik, þar með talið tímabundin rafleysa (asystole) og óútskýrt dauðsfall, innan 24 klst. frá því fyrsti skammtur var tekinn inn. Þess tilvik hafa verið í tengslum við samhliða lyfjagjöf og/eða undirliggjandi sjúkdóm. Sambandið milli slíkra tilvika og fingolimod er óþekkt.

Blóðþrýstingur

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi voru tengsl milli fingolimod 0,5 mg og hækkunar á slagbilsþrýstingi um að meðaltali u.þ.b. 3 mmHg og u.þ.b. 1 mmHg á lagbilsþrýstingi, sem gerði vart við sig um það bil 1 mánuði eftir upphaf meðferðar. Þessi aukning var viðvarandi við áframhaldandi meðferð. Greint var frá háþrýstingi hjá 6,5% sjúklinga á 0,5 mg af fingolimodi og hjá 3,3% sjúklinga á lyfleysu. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá háum blóðþrýstingi innan mánaðar frá því að meðferð var hafin og á fyrsta degi meðferðar sem gæti þurft að meðhöndla með blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða nauðsynlegt gæti verið að hætta meðferð með fingolimod (sjá kafla 4.4, „Áhrif á blóðþrýsting“).

Lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá hækkun lifrarentsíma hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með MS-sjúkdóm á meðferð með fingolimod. Í klínískum rannsóknum varð einkennalaus hækkun á gildum ALAT í sermi umfram þreföld eðlileg efri mörk hjá 8,0% sjúklinga og umfram fimmföld eðlileg efri mörk hjá 1,8% fullorðinna sjúklinga á meðferð með 0,5 mg af fingolimod. Hjá sumum sjúklingum hefur hækkun lifrartransamínasa endurtekið sig við endurtekna meðferð, en það styður það að um tengsl við lyfið sé að ræða. Í klínískum rannsóknum urðu hækkanir á transamínösum hvenær sem var meðan á meðferðinni stóð þótt meirihlutinn kæmi fram á fyrstu 12 mánuðunum. Gildi ALAT urðu aftur eðlileg á um það bil 2 mánuðum eftir að meðferð með fingolimod var hætt. Hjá fámennum hópi sjúklinga (N=10 á 1,25 mg, N=2 á 0,5 mg) sem höfðu hækkuð gildi ALAT umfram fimmföld eðlileg efri mörk, en héldu áfram á meðferð, náðu gildi ALAT aftur eðlilegum mörkum á um það bil 5 mánuðum (sjá kafla 4.4, „Lifrarstarfsemi“).

Taugakerfi

Í klínískum rannsóknum komu fram mjög sjaldgæf tilvik sem áttu sér stað í taugakerfinu, hjá sjúklingum sem voru á meðferð með stórum skömmtum af fingolimodi (1,25 mg eða 5,0 mg), m.a. heillaslag vegna blóðþurrðar eða blæðingar og ódæmigerðir taugasjúkdómar, svo sem tilvik sem líkjast bráðri dreifðri heila- og mænubólgu (acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)).

Tilkynnt hefur verið um tilvik krampa, flogafár meðtalið, við notkun fingolimod í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Eðar

Mjög sjaldgæf tilvik lokana á útæðum í slagæðakerfinu áttu sér stað hjá sjúklingum á meðferð með fingolimodi í stórum skömmtum (1,25 mg).

Öndunarferi

Minniháttar skammtaháðar lækkanir á FEV₁ (forced expiratory volume) gildum og kolmónoxíðflutningsgetu lungna (DLCO) komu fram við meðferð með fingolimod og hófust á fyrsta mánuði og héldust stöðugar eftir það. Eftir 24 mánuði var lækkunin frá upphafsgildum í hundraðshluta af áætluðu FEV₁ 2,7% fyrir fingolimod 0,5 mg og 1,2% fyrir lyfleysu, en sá munur hvarf eftir að meðferð var hætt. Minnkun DLCO eftir 24 mánuði var 3,3% fyrir fingolimod 0,5 mg og 2,7% fyrir lyfleysu (sjá kafla 4.4 Áhrif á öndun).

Eitilfrumukrabbamein

Komið hafa fram tilvik eitilfrumukrabbameins af ýmsum tegundum, bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, þar með talið banvænt tilvik eitilfrumukrabbameins af B-frumugerð sem var jákvætt fyrir Epstein-Barr veiru. Tíðni non-Hodgkins eitilfrumukrabbameins (B-frumugerð og T-frumugerð) var hærri í klínískum rannsóknum en búist er við hjá almennu þýði. Einnig var greint frá nokkrum tilvikum T-frumugerðar eitilfrumukrabbameins eftir markaðssetningu, þ.m.t. tilvikum T-frumugerðar eitilkrabbameins í húð (sveplíki, mycosis fungoides) (sjá kafla 4.4 Illkynja sjúkdómar).

Rauðkornaátsheilkenni (haemophagocytic syndrome)

Örsjaldan hefur verið greint frá banvænu rauðkornaátsheilkenni hjá sjúklingum á meðferð með fingolimodi í tengslum við sýkingu. Rauðkornaátsheilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem lýst hefur verið í tengslum við sýkingar, ónæmisbælingu og ýmsa sjálfsnæmissjúkdóma.

Börn

Í samanburðarrannsókninni D2311 hjá börnum (sjá kafla 5.1) var öryggi hjá börnum (10 ára til yngri en 18 ára) sem fengu fingolimod 0,25 mg eða 0,5 mg á sólarhring svipað og hjá fullorðnum. Engu að síður var algengara að fram kæmu tauga- og geðkvillar í rannsókninni. Gæta skal varúðar hjá þessum undirhópi vegna mjög takmarkaðra upplýsinga sem liggja fyrir úr rannsókninni.

Í barnarannsókninni var tilkynnt um krampa hjá 5,6% sjúklinga sem fengu meðferð með fingolimod og hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með interferon beta-1a.

Þekkt er að þunglyndi og kvíði komi oftar fram hjá einstaklingum með MS-sjúkdóm. Einnig hefur verið tilkynnt um þunglyndi og kvíða hjá börnum sem fá meðferð með fingolimodi.

Komið hafa fram væg einangruð tilvik hækkunar bilirúbíns hjá börnum sem fá fingolimod.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Heilbrigðir fullorðnir sjálfboðaliðar þöldu vel staka skammta sem voru allt að 80 faldur ráðlagður skammtur (0,5 mg). Við 40 mg skammt, greindu 5 af 6 einstaklingum frá vægum brjóstþyngslum eða óþægindum sem voru í klínísku samræmi við viðbrögð í smáum öndunarvegum.

Fingolimod getur valdið hægum hjartslætti við upphaf meðferðar. Lækkun hjartsláttartíðni hefst yfirleitt innan 1 klukkustundar eftir að fyrsti skammtur hefur verið tekinn inn, en mestu áhrifin koma fram innan 6 klst. Áhrifin þ.e. hæging á hjartslætti af völdum fingolimod (negative chronotropic effect) vara lengur en í 6 klst. en það dregur sífellt meira úr þeim á fyrstu dögum meðferðar (sjá kafla 4.4). Greint hefur verið frá hægri leiðni milli gátta og slegla, ásamt einstökum tilvikum tímabundins, algjörs gáttasleglarofs sem gengur til baka af sjálfu sér (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Ef ofskömmtnunin á sér stað við fyrstu útsetningu sjúklingsins fyrir fingolimod, er mikilvægt að hafa eftirlit með sjúklingunum með því að taka samfelld (rauntíma) hjartalínurit og mæla hjartsláttartíðni og blóðþrýsting á klukkustundar fresti, að minnsta kosti fyrstu 6 klst. (sjá kafla 4.4).

Að auki, ef hjartsláttartíðni er <45 slög á mínútu eftir 6 klst. hjá fullorðnum, <55 slög á mínútu hjá börnum 12 ára eða eldri eða <60 slög á mínútu hjá börnum á aldrinum 10 ára til yngri en 12 ára, eða hjartalínuritíð sem tekið er 6 klst. eftir fyrsta skammt, sýnir gáttasleglarof af 2. gráðu eða hærra eða QTc bil ≥ 500 millisekúndur, skal framlengja eftirlitið þannig að það sé að minnsta kosti yfir nótt og þar til breytingarnar hafa gengið til baka. Ef fram kemur gáttasleglarof af 3. gráðu, á einhverjum tímamarki, skal einnig framlengja eftirlitið (í að minnsta kosti eftirlit yfir nótt).

Fingolimod er hvorki hægt að fjarlægja úr líkamanum með skilun né plasmaskiptum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AE01.

Verkunarháttur

Fingolimod er sphingosin 1-fosfat viðtakamótari. Fingolimod umbrotar fyrir tilstilli sphingosin kínasa yfir í virka umbrotsefnið fingolimod fosfat. Fingolimod fosfat binst við lága nanómólar þéttni við sphingosin 1-fosfat (S1P) viðtaka 1 á eitilfrumum og fer greiðlega yfir blóð-heilapröskuldinn og binst við S1P viðtaka 1 á taugafrumum í miðtaugakerfinu. Með því að verka sem hemill á S1P viðtaka á eitilfrumum hamlar fingolimod fosfat getu eitilfrumna til útgöngu úr eitlum, sem veldur breyttri dreifingu fremur en eyðingu eitilfrumna. Dýrarannsóknir hafa sýnt að þessi breytta dreifing eitilfrumna dregur úr íferð sjúkra eitilfrumna, þar með talið bólguhvetjandi Th17 frumna, í miðtaugakerfið, en þar myndu þær valda taugabólgu og skemmdum á taugavef. Dýrarannsóknir og *in vitro* tilraunir sýna að fingolimod getur einnig haft verkun gegnum áhrif á S1P viðtaka á taugafrumum.

Lyfhrif

Innan 4-6 klst. eftir fyrsta skammtinn af fingolimodi 0,5 mg, fækkar eitilfrumum í blóðrásinni (peripheral blood) niður í um það bil 75% af upphafsgildi. Með áframhaldandi daglegum skömmtum heldur eitilfrumum áfram að fækka yfir 2 vikna tímabil þar til þær ná lágmarksfjölda sem er um það bil 500 frumur/ μ l eða um það bil 30% af upphafsgildi. 18% sjúklinga náðu lágmarksfjölda undir 200 frumur/ μ l í að minnsta kosti 1 skipti. Með áframhaldandi daglegum skömmtum haldast eitilfrumur fáar. Meginhluti T og B eitilfrumna fara reglulega gegnum eitla og milta og þetta eru þær frumur sem fingolimod hefur aðallega verkun á. Um það bil 15-20% T eitilfrumna eru af minnisfrumusvipgerð (effector memory phenotype), frumur sem eru mikilvægar fyrir ónæmissvörun (peripheral immune surveillance). Þar sem eitilfrumur í þessum undirflokki fara yfirleitt ekki um eitla eða milta hefur fingolimod ekki áhrif á þær. Fjölgun eitilfrumna í blóði er greinileg nokkrum dögum eftir að fingolimod meðferð er hætt og yfirleitt ná þær aftur eðlilegum fjölda innan 1–2 mánaða. Langvarandi inntaka fingolimods leiðir til vægrar fækkunar daufkyrninga niður í um það bil 80% af upphaflegum gildum. Fingolimod hefur ekki áhrif á einkyrninga.

Fingolimod dregur tímabundið úr hjartsláttartíðni og gáttasleglaleiðni við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hámarksáhrifin á hjartsláttartíðni koma fram innan 6 klst. eftir að skammtur er tekinn og koma 70% neikvæðra áhrifa á hjartsláttartíðni fram á fyrsta degi. Hjartsláttartíðni náðiaftur upphaflegum gildum innan 1 mánaðar við áframhaldandi meðferð. Hægt er upphaf áhrif fingolimods á hjartsláttartíðni með því að gefa inndælingu af atropini eða isoprenalini. Einnig hefur verið sýnt fram á að salmeterol til innöndunar hefur væg örvandi áhrif á hjartsláttartíðni. Við upphaf meðferðar með fingolimodi eykst tíðni aukaslaga frá gáttum, en engin aukning verður á tíðni gáttatífs/gáttaflökts, sleglaóreglu eða aukaslögum. Ekki verður minnkun á útfalli hjartans í tengslum við meðferð með fingolimodi. Ósjálfráð viðbrögð hjartans, þ.m.t. sóláhringsbreytingar á hjartsláttartíðni og svörun við áreynslu verða ekki fyrir áhrifum af fingolimod meðferð.

Sphingosin-1-fosfatviðtaki 4 (S1P4) gæti að hluta til haft áhrif en var ekki aðalviðtakinn sem stóð fyrir niðurbroti eitilfrumna. Verkunarháttur hægs hjartsláttar og æðaprengingar var einnig rannsakaður *in vitro* hjá naggrísu og einangraðri ósæð frá kanínum og kransæðum. Talið var að hægur hjartsláttur

gæti fyrst og fremst orðið fyrir tilstilli virkjunar á IKACH (inward-rectifying potassium channel) eða virkjunar GIRK (G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel) og að æðþrenging virðist vera fyrir tilstilli Rho kínasa og kalsíumháðs verkunarháttar.

Í tengslum við meðferð með fingolimodi, stökum eða endurteknum 0,5 mg eða 1,25 mg skömmtum í 2 vikur, varð engin greinanleg aukning á viðnámi í loftvegum samkvæmt mælingum á FEV₁ og FEF (forced expiratory flow rate) 25-75. Hins vegar tengdist skammtaháð aukning á viðnámi í loftvegum stökum ≥5 mg skömmtum af fingolimodi (10 faldur ráðlagður skammtur). Fingolimod meðferð með endurteknum 0,5 mg, 1,25 mg eða 5 mg skömmtum veldur ekki skertri súrefnismettun eða súrefnismettunarfalli við áreynslu eða aukinni svörun loftvega við metakólíni. Einstaklingar á meðferð með fingolimodi hafa eðlilega berkjuvíkkunarsvörun við beta-örvum til innöndunar.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á verkun fingolimod í 2 rannsóknum þar sem lagt var mat á gjöf fingolimods einu sinni á sólarhring í 0,5 mg og 1,25 mg skömmtum, hjá fullorðnum sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli (relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)). Í báðum rannsóknum voru fullorðnir sjúklingar sem höfðu fengið ≥2 köst síðastliðin 2 ár eða ≥1 kast á síðastliðnu ári. EDSS gildi (Expanded Disability Status Score) var á bilinu 0 til 5,5. Þriðju rannsókninni, þar sem sama fullorðna sjúklingaþýðið var markhópurinn, lauk eftir skráningu fingolimod.

Rannsókn D2301 (FREEDOMS) var slembiröðuð, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 2 ár. Rannsóknin var gerð hjá 1.272 sjúklingum (n=425 á 0,5 mg, 429 á 1,25 mg og 418 á lyfleysu). Miðgildi við upphaf rannsóknarinnar fyrir eftirfarandi voru: aldur 37 ár, árafjöldi tímalengdar sjúkdóms 6,7 ár og EDSS gildi 2,0. Niðurstöður rannsóknarinnar eru settar fram í töflu 1. Enginn marktækur munur var á 0,5 mg og 1,25 mg skömmtum óháð því hvorn endapunkturinn var um að ræða.

Tafla 1 Rannsókn D2301 (FREEDOMS): helstu niðurstöður

	Fingolimod 0,5 mg	Lyfleysa
Klínískir endapunktur		
Tíðni kasta á ársgrundvelli (aðalendapunktur)	0,18**	0,40
Hundraðshlutfall sjúklinga sem eru án kasts eftir 24 mánuði	70%**	46%
Hlutfall með staðfestan framgang færniskerðingar á 3 mánaða tímabili†	17%	24%
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,52; 0,96)*	
Endapunktur segulómunar		
Miðgildi (meðaltal) fjölda nýrra eða stækkandi T2 meinsemda á 24 mánaða tímabili	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Miðgildi (meðaltal) fjölda Gd-greindra meinsemda á 24 mánaða tímabili	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Miðgildi (meðaltal) % breytingar á rúmmáli heila á 24 mánaða tímabili	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)

† Framgangur færniskerðingar er skilgreindur sem 1 stigs hækkun á EDSS kvarðanum sem er staðfest 3 mánuðum síðar.

** p<0,001

*p<0,05 samanborið við lyfleysu

Öll greining á klínískum endapunktum miðaðist við hópinn sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat). Greining á segulómun var gerð á þeim niðurstöðum sem hægt var að meta.

Sjúklingar sem luku 24 mánaða FREEDOMS kjarnarannsókninni gátu tekið þátt í skammtablindaðri framhaldsrannsókn (D2301E1) og fengið fingolimod. Samtals 920 sjúklingar tóku þátt í

framhaldsrannsókninni (n=331 héldu áfram á 0,5 mg, 289 héldu áfram á 1,25 mg, 155 skiptu af lyfleysu yfir á 0,5 mg og 145 skiptu af lyfleysu yfir á 1,25 mg). Eftir 12 mánuði (36. mánuð) voru 856 sjúklingar (93%) enn skráðir. Frá 24. til 36. mánaðar var tíðni kasta á ársgrundvelli hjá sjúklingum á fingolimod 0,5 mg í kjarnarannsókninni sem voru áfram á 0,5 mg, 0,17 (0,21 í kjarnarannsókninni). Tíðni kasta á ársgrundvelli hjá sjúklingum sem skiptu af lyfleysu yfir á fingolimod 0,5 mg var 0,22 (0,42 í kjarnarannsókninni).

Sambærilegar niðurstöður komu fram í endurtekinni slembaðri, tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 2 ár, á fingolimodi hjá 1.083 sjúklingum (n=358 á 0,5 mg, 370 á 1,25 mg og 355 á lyfleysu) með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli (RRMS) (D2309; FREEDOMS 2). Miðgildi við upphaf rannsóknarinnar fyrir eftirfarandi voru: aldur 41 ár, árafjöldi tímalengdar sjúkdóms 8,9 ár og EDSS gildi 2,5.

Tafla 2 Rannsókn D2309 (FREEDOMS 2): helstu niðurstöður

	Fingolimod 0,5 mg	Lyfleysa
Klínískir endapunktur		
Tíðni kasta á ársgrundvelli (aðalendapunktur)	0,21**	0,40
Hundraðshlutfall sjúklinga sem eru án kasts eftir 24 mánuði	71,5%**	52,7%
Hlutfall með staðfestan framgang færniskerðingar á 3 mánaða tímabili†	25%	29%
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,83 (0,61; 1,12)	
Endapunktur segulómunar		
Miðgildi (meðaltal) fjölda nýrra eða stækkandi T2 meinsemda á 24 mánaða tímabili	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Miðgildi (meðaltal) fjölda Gd-greindra meinsemda á 24 mánaða tímabili	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Miðgildi (meðaltal) % breytingar á rúmmáli heila á 24 mánaða tímabili	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)

† Framgangur færniskerðingar er skilgreindur sem 1 stigs hækkun á EDSS kvarðanum sem er staðfest 3 mánuðum síðar.

** p<0,001 samanborið við lyfleysu

Öll greining á klíniskum endapunktum miðaðist við hópinn sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat). Greining á segulómun var gerð á þeim niðurstöðum sem hægt var að meta.

Rannsókn D2302 (TRANSFORMS) var slembiröðuð, tvíblind, tvílyfleysu, III. stigs samanburðarrannsókn með virku lyfi (interferon beta-1a), sem stóð í 1 ár. Rannsóknin tók til 1.280 sjúklinga (n=429 á 0,5 mg, 420 á 1,25 mg og 431 á interferon beta-1a, 30 µg gefnum með inndælingu í vöðva einu sinni í viku). Miðgildi við upphaf rannsóknarinnar fyrir eftirfarandi voru: aldur 36 ár, árafjöldi tímalengdar sjúkdóms 5,9 ár og EDSS gildi 2,0. Niðurstöður rannsóknarinnar eru settar fram í töflu 3. Enginn marktækur munur var á 0,5 mg og 1,25 mg skömmtum með tilliti til endpunkta rannsóknarinnar.

Tafla 3 Rannsókn D2302 (TRANSFORMS): helstu niðurstöður

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 µg
Klínískir endapunktur		
Tíðni kasta á ársgrundvelli (aðalendapunktur)	0,16**	0,33
Hundraðshlutfall sjúklinga sem eru án kasts eftir 12 mánuði	83%**	71%
Hlutfall með staðfestan framgang færniskerðingar á 3 mánaða tímabili†	6%	8%
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,71 (0,42; 1,21)	
Endapunktur segulómunar		
Miðgildi (meðaltal) fjölda nýrra eða stækkandi T2 meinsemda á 12 mánaða tímabili	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Miðgildi (meðaltal) fjölda Gd-greindra meinsemda á 12 mánaða tímabili	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Miðgildi (meðaltal) % breytingar á rúmmáli heila á 12 mánaða tímabili	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)

† Framgangur færniskerðingar er skilgreindur sem 1 stigs hækkun á EDSS kvarðanum sem er staðfest 3 mánuðum síðar.

* $p < 0,01$

** $p < 0,001$, samanborið við interferon beta-1a

Öll greining á klínískum endapunktum miðaðist við hópinn sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat). Greining á segulómun var gerð á þeim niðurstöðum sem hægt var að meta. Sjúklingar sem luku 12 mánaða TRANSFORMS kjarnarannsókninni gátu tekið þátt í skammtablindaðri framhaldsrannsókn (D2302E1) og fengið fingolimod. Samtals 1,030 sjúklingar tóku þátt í framhaldsrannsókninni, hinsvegar fengu 3 þessara sjúklinga ekki meðferð ($n=356$ héldu áfram á 0,5 mg, 330 héldu áfram á 1,25 mg, 167 skiptu af interferon beta-1a yfir á 0,5 mg og 174 skiptu af interferon beta-1a yfir á 1,25 mg). Eftir 12 mánuði (24. mánuð) voru 882 sjúklingar (86%) enn skráðir. Frá 12. til 24. mánaðar var tíðni kasta á ársgrundvelli hjá sjúklingum á fingolimod 0,5 mg í kjarnarannsókninni sem voru áfram á 0,5 mg, 0,20 (0,19 í kjarnarannsókninni). Tíðni kasta á ársgrundvelli hjá sjúklingum sem skiptu af interferon beta-1a yfir á fingolimod 0,5 mg var 0,33 (0,48 í kjarnarannsókninni).

Samanlagðar niðurstöður rannsókna D2301 og D2302 sýndu samsvarandi og tölfræðilega marktæka lækun á tíðni kasta á ársgrundvelli samanborið við samanburðarlyf í undirhópum sem skilgreindir voru eftir kyni, aldri, fyrri meðferð við MS-sjúkdómi, virkni sjúkdómsins eða færniskerðingu við upphaf rannsókna.

Nánari greining á niðurstöðum klínískra rannsókna sýnir að áhrif meðferðarinnar eru sambærileg hjá undirhópum með afar virka gerð MS-sjúkdóms með köstum og bata á milli.

Börn

Sýnt var fram á verkun og öryggi fingolimod 0,25 mg eða 0,5 mg einu sinni á sólarhring (skammtur valinn á grundvelli líkamsþyngdar og mælingum á útsetningu) hjá börnum á aldrinum 10 til <18 ára með gerð af MS-sjúkdómi með köstum og bata á milli.

Rannsókn D2311 (PARADIGMS) var tvíblind, tvílyfleysu, samanburðarrannsókn með virkum samanburði með breytilegri lengd í allt að 24 mánuði með þátttöku 215 sjúklinga á aldrinum 10 til <18 ára ($n=107$ sem fengu fingolimod; 108 sem fengu 30 míkrogr interferon beta-1a inndælingu í vöðva einu sinni á viku).

Miðgildi við upphaf rannsóknarinnar fyrir eftirfarandi voru: aldur 16 ár, miðgildi tíma sem sjúkdómurinn hafði varað 1,5 ár og EDSS gildi 1,5. Meirihluti sjúklinganna voru með Tanner stig 2 eða hærra (94,4%) og voru >40 kg (95,3%). Í heildina luku 180 (84%) sjúklingar kjarnafasa á

rannsóknarlyfi (n=99 [95,3%] á fingolimod, 81 [75%] á interferon beta-1a). Heildarniðurstöður eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4 Rannsókn D2311 (PARADIGMS): helstu niðurstöður

	Fingolimod 0,25 mg eða 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 míkrog
Klínískir endapunktur	N=107	N=107 [#]
Tíðni kasta á ársgrundvelli (aðalendapunktur)	0,122**	0,675
Hundraðshlutfall sjúklinga sem eru án kasts eftir 24 mánuði	85,7**	38,8
Endapunktur segulómunar		
Tíðni fjölda nýrra eða stækkandi T2 meinsemda á ársgrundvelli	n=106	n=102
Aðlagð meðaltal	4,393**	9,269
Fjöldi Gd-greindra T1 meinsemda á ómun fram að mánuði 24	n=105	n=95
Aðlagð meðaltal	0,436**	1,282
Tíðni rýrnunar heila á ársgrundvelli frá grunnlínu fram að mánuði 24	n=96	n=89
Meðaltal minnstu fervika	-0,48*	-0,80

Einn sjúklingur sem var slembiraðað til að fá interferon beta-1a með inndælingu í vöðva gat ekki gleypst tvílyfleysu lyfið og hætti í rannsókninni. Sjúklingurinn var útilokaður frá heildargreiningu og öryggisþáttum.

* p<0,05

** p<0,001, samanborið við interferon beta-1a.

Allar greiningar á klínískum endapunktum voru gerðar á heildargreiningu þátta.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar voru fengnar hjá fullorðnum heilbrigðum sjálfboðaliðum, hjá fullorðnum sjúklingum sem gengist höfðu undir nýrnaígræðslu og hjá fullorðnum sjúklingum með MS-sjúkdóm.

Lyfjafræðilega virka umbrotsefnið sem verkunin byggist á er fingolimod fosfat.

Frásög

Frásög fingolimods er hægt (t_{max} 12-16 klst.) og ítarlegt ($\geq 85\%$). Heildaraðgengi eftir inntöku er 93% (95% CI: 79-111%). Blóðþéttni nær jafnvægi á 1 - 2 mánuðum við inntöku einu sinni á sólarhring og blóðþéttni við jafnvægi er um það bil 10 falt hærri en af upphaflegum skammti.

Neysla matar hefur ekki áhrif á C_{max} eða útsetningu (AUC) fyrir fingolimodi. Hámarksþéttni (C_{max}) fingolimod fosfats minnkaði lítillega eða um 34% en AUC var óbreytt. Því má taka fingolimod inn án tillits til máltíða (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Fingolimod dreifist að miklu leyti til rauðra blóðkorna, en hlutfall þess í blóðkornum er 86%.

Fingolimod fosfat er að minna leyti tekið upp í rauð blóðkorn eða <17%. Fingolimod og fingolimod fosfat eru að stærstum hluta próteinbundin (>99%).

Fingolimod dreifist ítarlega út í vefi líkamans og er dreifingarrúmmál þess um 1.200–260 l. Rannsókn á 4 heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan skammt í bláæð af geislamerkttri hliðstæðu fingolimods sýndi að fingolimod berst yfir í heila. Í rannsókn á 13 karlkyns MS-sjúklingum sem fengu fingolimod 0,5 mg/dag var meðalmagn fingolimods (og fingolimod fosfats) í sæði við jafnvægi (steady state) u.þ.b. 10.000 sinnum minna en skammturinn sem gefinn var til inntöku (0,5 mg).

Umbrot

Umbrot fingolimods hjá mönnum verður með afturkræftri rúmvandri (stereoselective) fosfórtengingu yfir í lyfjafræðilega virka (S)-handhverfu fingolimod fosfats. Brotthvarf fingolimods verður með súrefnisháðu umbroti, sem er aðallega hvatað af CYP4F2 og hugsanlega öðrum ísóensímum, og eftirfarandi fitusýrulíku niðurbroti í óvirk umbrotsefni. Einnig sást myndun lyfjafræðilega óvirkar óskautaðrar ceramid hliðstæðu fingolimods. Að hluta til hafa verið borin kennsl á aðalensímið sem tekur þátt í umbroti fingolimods og það gæti verið CYP4F2 eða CYP3A4.

Eftir inntöku staks skammts af [14C] fingolimodi eru helstu fingolimod-tengdu efnasamböndin í blóði, samkvæmt hlut þeirra í AUC allt að 34 dögum eftir inntöku geislamerkra efnasambanda, fingolimod sjálft (23%), fingolimod fosfat (10%), og óvirk umbrotsefni (M3 carboxýlsýruumbrotsefni (8%), M29 ceramid umbrotsefni (9%) og M30 ceramid umbrotsefni (7%)).

Brotthvarf

Úthreinsun fingolimods úr blóði er 6,3–2,3 l/klst., og endanlegur helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er að meðaltali 6-9 dagar. Blóðþéttni fingolimods og fingolimod fosfats lækkar samhliða í endanlega fasanum, sem leiðir til þess að helmingunartími beggja er svipaður.

Eftir inntöku, skilst um það bil 81% af skammtinum hægt út í þvagi sem óvirkt umbrotsefni. Fingolimod og fingolimod fosfat skiljast ekki út óbreytt í þvagi en eru helstu efnin sem skiljast út í saur og er magnið minna en 2,5% af skammtinum, af hvoru efni fyrir sig. Eftir 34 daga hafa 89% af gefnum skammti skilist út.

Línulegt samband

Þéttni fingolimods og fingolimod fosfats eykst að því er virðist í réttu hlutfalli við skammtinn eftir endurtekna 0,5 mg eða 1,25 mg skammta einu sinni á sólarhring.

Eiginleikar hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn, kynþáttur og skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf fingolimods og fingolimod fosfats eru ekki breytileg milli karla og kvenna, sjúklinga af mismunandi kynþáttum eða sjúklinga með vægt skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A, B, og C), sáust engar breytingar á C_{max} fingolimods, en AUC jókst um 12% í flokki A, 44% í flokki B og 103% í flokki C. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) lækkaði C_{max} fingolimod fosfats um 22%, en ekki varð umtalsverð breyting á AUC. Lyfjahvörf fingolimod fosfats voru ekki metin hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Sýnilegur helmingunartími útskilnaðar fingolimods er óbreyttur hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, en lengist um u.þ.b. 50% hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Fingolimod á ekki að nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Klínísk reynsla og upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 65 ára eru takmarkaðar. Gæta skal varúðar við notkun fingolimods hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 4.2).

Börn

Hjá börnum (10 ára og eldri) eykst þéttni fingolimod fosfats að því er virðist í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 0,25 mg og 0,5 mg.

Þéttni fingolimod fosfats við jafnvægi er um það bil 25% lægri hjá börnum (10 ára og eldri) eftir gjöf

0,25 mg eða 0,5 mg af fingolimodi á sólarhring samanborið við þéttina hjá fullorðnum sem fá meðferð með 0,5 mg af fingolimodi einu sinni á sólarhring.

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn undir 10 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi fingolimods var metið í forklínískum rannsóknum á músum, rottum, hundum og öpum. Helstu marklíffæri voru eitlakerfið (eitilfrumnaefæð og rýrnun eitilvefjar), lungu (þyngdaraukning, þykkun sléttis vöðva við berkju-lungnablöðrumót), hjarta (lægri hjartsláttartíðni, hækkun blóðþrýstings, breytingar umhverfis æðar og hrörnun í hjartavöðva) hjá nokkrum tegundum og æðar (æðakvillar) hjá rottum eingöngu. Rannsóknin stóð í tvö ár og notaðir voru skammtar sem voru 0,15 mg/kg og hærri, en það er um það bil 4-föld sú altæka útsetning (AUC) sem á sér stað hjá mönnum af daglegum 0,5 mg skammti.

Ekkert kom fram sem benti til krabbameinsvaldandi áhrifa í lífefnafræðilegri rannsókn (bioassay) á rottum, sem stóð í 2 ár þar sem gefnir voru fingolimod skammtar til inntöku sem voru allt að þolanlegum hámarksskammti 2,5 mg/kg, sem samsvarar um það bil 50 földum hámarksskammti miðað við útsetningu (AUC) hjá mönnum af 0,5 mg skammti. Hins vegar var tíðni illkynja eitilfrumukrabbameins aukin hjá músum í rannsókn sem stóð í 2 ár þar sem gefnir voru skammtar sem voru 0,25 mg/kg eða stærri, sem samsvarar 6 földum hámarksskammti miðað við útsetningu (AUC) hjá mönnum af 0,5 mg skammti einu sinni á sólarhring.

Fingolimod leiddi hvorki til stökkbreytinga né litningasundrunar í dýrarrannsóknum.

Fingolimod hafði engin áhrif á fjölda/hreyfanleika sæðisfrumna eða frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta, allt að stærsta skammti sem prófaður var (10 mg/kg), sem samsvarar um það bil 150 földum hámarksskammti miðað við útsetningu (AUC) hjá mönnum af 0,5 mg skammti einu sinni á sólarhring. Fingolimod hafði vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum þegar það var gefið í skömmtum sem voru 0,1 mg eða stærri. Útsetning fyrir lyfinu hjá rottum með þessum skammti var svipuð og hjá sjúklingum við meðferðarskammt (0,5 mg). Algengustu vanskapanirnar á líffærum fóstura voru varanlegur slagæðarstofn og sleglaskiptargalli. Ekki var unnt að meta vansköpunarvaldandi áhrif hjá kaninum að fullu, en aukin dánartíðni fósturvísa/fóstura sást við skammta sem voru 1,5 mg/kg og stærri og fækkun lífvænlegra fóstura sem og vaxtarskerðing fóstura kom fram við 5 mg/kg. Útsetning fyrir lyfinu hjá kaninum með þessum skömmtum var svipuð og hjá sjúklingum. Hjá rottum var lifun unga F1 kynslóðar minni fljótlega eftir got af skömmtum sem höfðu ekki eiturvekanir á móður. Hinsvegar hafði meðferð með fingolimodi ekki áhrif á líkamspunga F1, þroska, hegðun eða frjósemi.

Fingolimod skildist út í mjólk dýra sem fengu meðferð meðan þau voru mjólkandi og var þéttin 2-3 falt hærri en plasmabéttin hjá móður. Fingolimod og umbrotsefni þess fóru yfir fylgi hjá ungafullum kaninum.

Rannsóknir á ungum dýrum

Niðurstöður úr 2 rannsóknum á eiturvekun hjá ungum rottum sýndu lítilsháttar áhrif á taugaatferlisþroska, seinkaðan kynþroska og minni ónæmissvörun við endurtekna örvun með KLH (keyhole limpet haemocyanin), sem voru ekki talin frábrigði. Í heildina voru áhrif sem tengdust meðferð með fingolimodi í ungum dýrum sambærileg áhrifum sem komu fram hjá fullorðnum rottum við svipaða skammta, með þeim undantekningum að breytingar í beinþéttni og skerðing á taugaatferlisþroska (minnkuð viðbrögð við að heyra fælandi hljóð) sem komu fram við skammtinn 1,5 mg/kg og var hærri hjá ungum dýrum og að ofvöxtur sléttra lungnavöðva kom ekki fram hjá ungum rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi 101 og 102

Vatnsfrítt kalsíumvetnisfosfat

Magnesiumsterat

Hylkisskel

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172) (*aðeins hetta hylkis*)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hylkjunum er pakkað í PVC/PVDC/álþynnupakkningu.

Pakkningar sem innihalda: 7, 28, 30, 56, 90, 98 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Dolní Měcholupy

Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/21/002/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. janúar 2021.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. júlí 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. nóvember 2025.