

 29. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Gaxenim, hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

31816

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gaxenim

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder fingolimodhydrochlorid svarende til 0,5 mg fingolimod.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Kapsel på 15,9 mm med gul overdel og hvid, uigennemsigtig underdel med "FD 0.5 mg" trykt i sort på overdelen.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Gaxenim er indiceret som sygdomsmodificerende behandling i monoterapi ved meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose hos følgende grupper af voksne patienter og pædiatriske patienter i alderen 10 år og ældre:

* Patienter med højaktiv sygdom på trods af et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst en sygdomsmodificerende behandling (for undtagelser og information om udvaskningsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1).

eller

* Patienter med svær, hurtigt udviklende recidiverende-remitterende multipel sklerose, defineret ved 2 eller flere invaliderende attakker på et år, og med 1 eller flere gadolinium-opladende læsioner ved kraniel MR-scanning eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrde i forhold til en tidligere nylig MR-scanning.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør indledes og gennemføres under opsyn af en læge med erfaring inden for multipel sklerose.

**Dosering**

Hos voksne er den anbefalede dosis af fingolimod en 0,5 mg kapsel taget oralt en gang daglig.

Hos pædiatriske patienter (10 år eller derover) afhænger den anbefalede dosis af kropsvægten:

* Pædiatriske patienter med en kropsvægt ≤ 40 kg: en 0,25 mg kapsel taget oralt en gang daglig.
* Pædiatriske patienter med en kropsvægt > 40 kg: en 0,5 mg kapsel taget oralt en gang daglig.

0,5 mg hårde kapsler er ikke egnede til pædiatriske patienter med en kropsvægt på ≤ 40 kg.

Andre fingolimod-holdige lægemidler fås i en lavere styrke (som 0,25 mg kapsler).

Pædiatriske patienter, som starter med 0,25 mg kapsler og efterfølgende opnår en stabil kropsvægt på over 40 kg, bør overgå til 0,5 mg kapsler.

Når der skiftes fra en daglig dosis på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales det at gentage den samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart.

Det anbefales at udføre samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart, når behandlingen har været afbrudt i:

* 1 dag eller mere i løbet af de første 2 uger af behandlingen.
* mere end 7 dage i løbet af uge 3 og 4 i behandlingen
* mere end 2 uger efter den første måned af behandlingen

Hvis afbrydelse af behandlingen er af kortere varighed end nævnt ovenfor, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Gaxenim skal anvendes med forsigtighed til patienter på 65 år og derover, da de tilgængelige datavedrørende sikkerhed og effektivitet er utilstrækkelige (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion i pivotale studier af multipel sklerose. Vurderet på baggrund af kliniske farmakologiske studier er det ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med let til svært nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Gaxenim må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.3). Skønt det ikke er nødvendigt at justere dosis til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion, skal der udvises forsigtighed ved initiering af behandling af disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Fingolimods sikkerhed og virkning hos børn under 10 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Der er meget begrænsede data tilgængelige for børn mellem 10-12 år (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

**Administration**

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

Gaxenim kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Kapslerne skal altid synkes hele og må ikke åbnes.

**4.3 Kontraindikationer**

* Immundefektsyndrom.
* Patienter med øget risiko for opportunistiske infektioner inklusive immunkompromitterede patienter (herunder patienter i immunsuppressiv behandling, eller som er immunkompromitterede af tidligere behandlinger).
* Alvorlige aktive infektioner, aktive kroniske infektioner (hepatitis, tuberkulose).
* Aktive maligniteter.
* Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).
* Patienter, som i de foregående 6 måneder har haft myokardieinfarkt (MI), ustabil angina pectoris, slagtilfælde/transitorisk iskæmisk anfald (TIA), dekompenseret hjertesvigt (behandlingskrævende) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV-hjertesvigt (se pkt. 4.4).
* Patienter med alvorlig hjertearytmi, der kræver antiarytmisk behandling med klasse Ia- eller klasse III-antiarytmiske lægemidler (se pkt. 4.4).
* Patienter med 2. grads Mobitz type II-atrioventrikulær (AV) blok, 3. grads AV-blok eller syg sinussyndrom, hvis de ikke har en pacemaker (se pkt. 4.4).
* Patienter med et QTc-interval på ≥ 500 msek. ved baseline (se pkt. 4.4).
* Under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bradykardi

Påbegyndelse af behandling medfører et forbigående fald i hjertefrekvensen og kan også være forbundet med forsinkelse i den atrioventrikulære overledning, inklusive forbigående, spontant ophørende komplet AV-blok i enkeltstående tilfælde (se pkt. 4.8 og 5.1).

Efter den første dosis begynder faldet i hjertefrekvensen inden for en time og er maksimal inden for 6 timer. Denne virkning efter dosering varer ved de følgende dage, om end sædvanligvis i mildere grad, og aftager som regel i løbet af de efterfølgende uger. Ved fortsat administration vender den gennemsnitlige hjertefrekvens tilbage mod baselineværdien i løbet af en måned. Nogle patienter vil dog opleve, at hjertefrekvensen ikke er vendt tilbage til baselineværdien ved slutningen af første måned. Overlednings­forstyrrelser har typisk været forbigående og asymptomatiske. De har normalt ikke været behandlingskrævende og er ophørt i løbet af de første 24 timers behandling. Om nødvendigt kan fingolimod-induceret fald i hjertefrekvensen reverteres med parenterale doser af atropin eller isoprenalin.

Alle patienter skal have optaget ekg og målt blodtryk før og 6 timer efter den første dosis af Gaxenim. Alle patienter skal monitoreres i 6 timer for symptomer på bradykardi med måling af hjertefrekvens og blodtryk hver time. Kontinuerlig (*real time*) ekg-monitorering i 6-timers-perioden anbefales

De samme forsigtighedsregler som ved første dosis anbefales, når patienter overgår fra en daglig dosis på 0,25 mg til 0,5 mg.

Hvis der opstår bradykardi-relaterede symptomer efter doseringen, skal der iværksættes passende klinisk behandling, og monitoreringen skal fortsætte, indtil symptomerne er ophørt. Hvis en patient har behov for farmakologisk intervention under første-dosis-monitoreringen, skal patienten monitoreres natten over på sygehus, og første-dosis-monitoreringen skal gentages efter anden dosis af Gaxenim.

Hvis hjertefrekvensen ved 6 timer er den laveste værdi, efter den første dosis blev administreret (antydende, at den maksimale farmakodynamiske virkning på hjertet endnu ikke er nået), skal monitoreringen forlænges med mindst 2 timer, og indtil hjertefrekvensen stiger igen. Hvis hjertefrekvensen efter 6 timer er < 45 slag pr. minut hos voksne, < 55 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover eller < 60 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 10 til under 12 år, eller hvis ekg viser nyopstået AV-blok af 2. grad eller derover eller QTc-interval ≥ 500 msek., skal der også foretages forlænget monitorering (monitorering mindst natten over), og indtil tilstanden er ophørt. Tilstedeværelse af 3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt skal også medføre forlænget monitorering (monitorering mindst natten over).

Virkningerne på hjertefrekvensen og den atrioventrikulære overledning kan forekomme igen, når behandlingen med fingolimod genoptages, afhængigt af varigheden af afbrydelse i behandlingen og tiden siden start af behandling. Det anbefales at udføre samme monitorering af initialdosen som ved behandlingsstart, når behandlingen har været afbrudt (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af T-takinversion hos voksne patienter behandlet med fingolimod. I tilfælde af T-takinversion bør den ordinerende læge sikre, at der ikke er symptomer relateret til myokardieiskæmi. Hvis der er formodning om myokardieiskæmi, anbefales rådgivning fra kardiolog.

På grund af risiko for alvorlige rytmeforstyrrelser eller signifikant bradykardi bør Gaxenim ikke anvendes til patienter med sinoatrialt blok, symptomatisk bradykardi, tilbagevendende synkope eller hjertestop i anamnesen eller til patienter med signifikant QT-forlængelse (QTc > 470 msek. [voksne kvinder], QTc > 460 msek. [piger] eller > 450 msek. [voksne mænd og drenge]), ukontrolleret hypertension eller svær søvnapnø (se også pkt. 4.3). Til sådanne patienter bør behandling med Gaxenim kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici, og der bør søges rådgivning hos en kardiolog inden initiering af behandling for at fastlægge den mest hensigtsmæssige monitorering. Det anbefales at forlænge monitoreringen mindst natten over ved behandlingsstart (se også pkt. 4.5).

Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med arytmier, som kræver behandling med antiarytmika af klasse Ia (fx quinidin, disopyramid) eller klasse III (fx amiodaron, sotalol). Lægemidler af klasse Ia og III mod arytmi er sat i forbindelse med tilfælde af torsades de pointes hos patienter med bradykardi (se pkt. 4.3).

Der er begrænset erfaring med fingolimod til patienter, der samtidig er i behandling med betablokkere, calciumantagonister, som sænker hjertefrekvensen (som fx verapamil eller diltiazem) eller andre lægemidler, der kan sænke hjertefrekvensen (fx ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin). Da behandlingsstart med fingolimod også er forbundet med fald i hjertefrekvensen (se også pkt. 4.8 "Bradykardi"), kan samtidig anvendelse af disse stoffer under initiering af behandlingen være forbundet med alvorlig bradykardi og hjerteblok. På grund af den potentielle additive virkning på hjertefrekvensen bør behandling med Gaxenim ikke startes hos patienter, som samtidig er i behandling med disse lægemidler (se også pkt. 4.5). Til disse patienter skal behandling med Gaxenim kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici. Hvis behandling med Gaxenim overvejes, bør der søges rådgivning hos en kardiolog vedrørende skift til lægemidler, der ikke sænker hjertefrekvensen, før behandlingen initieres. Hvis behandlingen, som sænker hjertefrekvensen, ikke kan seponeres, skal der søges rådgivning hos en kardiolog for at fastlægge passende monitorering efter første dosis. Det anbefales at forlænge monitorering mindst natten over (se også pkt. 4.5).

QT-interval

I en grundig QT-intervalundersøgelse med doser på 1,25 eller 2,5 mg fingolimod ved steady state, medens en negativ kronotropisk virkning af fingolimod stadig var til stede, medførte behandling med fingolimod en forlængelse af QTc-intervallet med en øvre grænse for 90 % CI på ≤ 13,0 ms. Der er ingen forbindelse mellem fingolimods dosis- eller eksponeringsrespons og forlængelsen af QTc-intervallet. Der er ikke noget konsekvent signal om øget forekomst af QTc-interval-outliers forbundet medbehandling med fingolimod, hverken absolut eller i form af en ændring i forhold til baseline.

Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt. Der er ikke set klinisk relevante virkninger på forlængelsen af QTc-intervallet i studier af multipel sklerose, men patienter med risiko for QT-forlængelse blev ikke inkluderet i de kliniske forsøg.

Man bør undgå behandling med lægemidler, som kan forlænge QTc-intervallet, hos patienter med relevante risikofaktorer som fx hypokaliæmi eller medfødt QT-forlængelse.

Immunsuppressive virkninger

Fingolimod har en immunsuppressiv effekt, der prædisponerer patienter for en infektionsrisiko, herunder opportunistiske infektioner, der kan være dødelige, og øger risikoen for udvikling af lymfomer og andre maligniteter, især relateret til huden. Læger skal omhyggeligt overvåge patienter, især dem med samtidige tilstande eller kendte faktorer såsom tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis der er formodning om, at denne risiko foreligger, skal seponering af behandlingen overvejes af lægen i hvert enkelt tilfælde (se også pkt. 4.4 "Infektioner" og "Kutane neoplasmer" og pkt. 4.8 "Lymfomer")

Infektioner

En vigtig farmakodynamisk effekt af fingolimod er en dosisafhængig reduktion af det perifere lymfocyttal til 20-30 % af baselineværdierne. Dette skyldes den reversible afsondring af lymfocytter i lymfevæv (se pkt. 5.1).

Der bør foreligge resultat af en komplet blodtælling (CBC) (dvs. inden for 6 måneder eller efter afbrydelse af tidligere behandling), inden behandling med Gaxenim initieres. Periodisk CBC anbefales også under behandlingen, efter 3 måneder og mindst en gang årligt derefter og ved tegn på infektion. Ved et absolut lymfocyttal på < 0,2 x 109/l, som bekræftes ved en gentagen måling, skal behandlingen afbrydes indtil normalisering, fordi fingolimod-behandlingen i kliniske studier blev afbrudt hos patienter med et absolut lymfocyttal på < 0,2 x 109/l.

Hvis patienten har en aktiv svær infektion, skal behandlingen med Gaxenim udsættes, indtil infektionen er svundet.

Gaxenims virkning på immunsystemet kan muligvis øge risikoen for infektioner inklusive opportunistiske infektioner (se pkt. 4.8). Der skal iværksættes effektive diagnostiske og terapeutiske strategier hos patienter, der får symptomer på infektion, mens de er i behandling. Ved vurdering af en patient, hvor der er formodning om en infektion, der kan være alvorlig, bør det overvejes at henvise til en læge med erfaring inden for behandling af infektioner. Patienterne skal instrueres i straks at rapportere symptomer på infektion til deres læge under behandling.

Hvis patienten udvikler en alvorlig infektion, skal det overvejes at seponere Gaxenim, og forholdet mellem fordele og risici skal overvejes, før behandlingen genoptages.

Udskillelse af fingolimod efter seponering af behandlingen kan tage op til to måneder; man skal derfor fortsat være på vagt over for infektioner i hele denne periode. Patienterne skal instrueres i at rapportere symptomer på infektion i op til to måneder efter seponering af fingolimod.

*Herpes virusinfektion*

Alvorlige, livstruende og nogle gange dødelige tilfælde af encefalitis, meningitis eller meningoencefalitis forårsaget af herpes simplex- og varicella zoster-vira er blevet observeret på vilkårlige tidspunkter i behandlingsforløbet med fingolimod. Hvis herpes encefalitis, meningitis eller meningoencefalitis opstår, bør behandlingen med Gaxenim seponeres, og passende behandling for den respektive infektion bør igangsættes.

Patienter skal undersøges for immunitet over for varicella (skoldkopper) før behandling med Gaxenim. Det anbefales, at patienter, som ikke har haft skoldkopper diagnosticeret af en læge eller ikke har dokumentation for et fuldt vaccinationsprogram med skoldkoppe­vaccine, testes for antistoffer mod varicella zoster-virus (VZV), før behandling med fingolimod påbegyndes. Et fuldt vaccinationsprogram med skoldkoppevaccine anbefales før påbegyndelse af behandling med Gaxenim hos antistofnegative patienter (se pkt. 4.8). Indledning af behandling med fingolimod skal udsættes til 1 måned efter vaccination for at opnå den fulde virkning af vaccinen.

*Kryptokokmeningitis*

Der er efter markedsføringen indberettet tilfælde af kryptokokmeningitis (en svampe­infektion), i nogle tilfælde med dødelig udgang, efter ca. 2-3 års behandling, dog er den nøjagtige sammenhæng med behandlingsvarigheden ikke kendt (se pkt. 4.8). Patienter med symptomer, som stemmer overens med kryptokokmeningitis (fx hovedpine forbundet med mentale ændringer såsom konfusion, hallucinationer og/eller personlighedsændringer), skal straks udredes diagnostisk. Hvis kryptokokmeningitis diagnosticeres, skal fingolimod seponeres, og der skal iværksættes passende behandling. En speciallæge i infektions­medicin bør konsulteres, hvis genoptagelse af behandling med fingolimod er berettiget.

*Progressiv multifokal leukoencefalopati*

Der er efter markedsføringen indberettet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) under behandling med fingolimod (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infektion forårsaget af John-Cunningham-virus (JCV) og kan være dødelig eller medføre svær invaliditet. Der har optrådt tilfælde af PML efter ca. 2-3 års monoterapi hos patienter, der ikke tidligere har været behandlet med natalizumab. Selvom den anslåede risiko synes at øges med kumulativ eksponering over tid, er den nøjagtige sammenhæng med behandlingsvarigheden ikke kendt. Yderligere tilfælde af PML er set hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med natalizumab, der har en kendt sammenhæng med PML. PML kan kun opstå i nærvær af en JCV-infektion. Hvis JCV-test foretages, skal det tages i betragtning, at indflydelsen af lymfopeni på nøjagtigheden af anti-JCV-antistoftesten ikke er undersøgt hos patienter behandlet med fingolimod. Ligeledes skal man være opmærksom på, at en negativ anti-JCV-antistoftest ikke udelukker muligheden for en efterfølgende JCV-infektion. Inden behandlingen med fingolimod initieres, skal en baseline-MR-scanning være til rådighed (som regel inden for 3 måneder) som reference. MR-scanningsfund kan være tilstede før kliniske tegn eller symptomer. Ved rutinemæssig MR-scanning (i henhold til nationale og lokale retningslinjer) skal lægen være opmærksom på læsioner, der tyder på PML. MR-scanning bør overvejes som led i øget agtpågivenhed hos patienter, der anses for at have en øget risiko for PLM. Der er rapporteret tilfælde af symptomatisk PML baseret på MR-scanningsfund og positiv JCV-DNA i cerebrospinalvæsken hos patienter behandlet med fingolimod. Ved formodning om PML skal MR-scanning udføres straks med henblik på diagnosticering, og fingolimod skal seponeres, indtil PML er blevet udelukket.

*Human papilloma virus*

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af infektion med human papilloma virus (HPV), herunder papillom, dysplasi, vorter og HPV-relateret kræft, under behandling med fingolimod. HPV-vaccination, under hensyntagen til retningslinjerne for vaccination, bør overvejes inden initiering af behandling på grund af fingolimods immunsuppressive egenskaber. Kræftscreening, herunder Pap-test, anbefales efter gældende standarder.

Makulaødem

Der er rapporteret makulaødem med eller uden visuelle symptomer hos 0,5 % af patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg, fortrinsvis inden for de første 3-4 måneder af behandlingen (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor at foretage en oftalmologisk undersøgelse 3-4 måneder efter påbegyndt behandling. Hvis en patient rapporterer synsforstyrrelser på noget tidspunkt under behandlingen, skal der foretages en vurdering af fundus, herunder også af makula.

For patienter, som tidligere har haft uveitis, og patienter med diabetes mellitus er der en øget risiko for makulaødem (se pkt. 4.8). Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med både multipel sklerose og diabetes mellitus. Det anbefales, at patienter med både multipel sklerose og diabetes mellitus eller tidligere uveitis får foretaget en oftalmologisk vurdering, før behandlingen påbegyndes, samt opfølgende vurderinger under behandlingen.

Fortsat behandling af patienter med makulaødem er ikke undersøgt. Det anbefales at afbryde behandlingen med Gaxenim, hvis patienten udvikler makulaødem. Når der skal træffes beslutning om, hvorvidt behandlingen skal genoptages, efter at makulaødemet er forsvundet, skal der tages hensyn til de potentielle fordele og risici for den enkelte patient.

Leverskade

Der er forekommet forhøjede leverenzymer specielt alaninaminotransferase (ALAT), men også gammaglutamyltransferase (GGT) og aspartataminotransferase (ASAT) hos multipel sklerose-patienter i behandling med fingolimod. Nogle tilfælde af akut leversvigt, der krævede levertransplantation, og klinisk signifikant leverskade er også blevet indberettet. Tegn på leverskade, herunder markant forhøjede leverenzymer i serum og forhøjet total bilirubin, er opstået så tidligt som ti dage efter den første dosis og er også blevet indberettet efter langvarig brug. Under kliniske studier er der forekommet forhøjelser af ALAT på 3 eller flere gange den øvre normalgrænse (upper limit of normal, ULN) hos 8,0 % af de voksne patienter, der blev behandlet med fingolimod 0,5 mg, sammenlignet med 1,9 % af placebopatienterne. Forhøjelser på 5 gange ULN forekom hos 1,8 % af patienterne på fingolimod og 0,9 % af patienterne på placebo. Fingolimod-behandlingen blev afbrudt i de kliniske studier ved forhøjelser på mere end 5 gange ULN. Forhøjelser af leveraminotransferase forekom igen ved rechallenge hos nogle patienter, hvilket taler for en sammenhæng med fingolimod. I kliniske studier forekom forhøjelser af aminotransferase på alle tidspunkter under behandlingen, men de fleste tilfælde forekom i løbet af de første 12 måneder. Serumaminotransferase-niveauerne blev normale igen inden for ca. 2 måneder efter seponering af fingolimod.

Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med svære leverskader (Child-Pugh-klasse C) og bør ikke anvendes til denne type patienter (se pkt. 4.3).

Da fingolimod har immunsuppressive egenskaber, bør initiering af behandling udsættes hos patienter med aktiv viral hepatitis, indtil infektionen er ophørt.

Der bør være nye målinger (dvs. inden for de seneste 6 måneder) af aminotransferaser og bilirubin tilgængelige ved indledning af behandlingen. Hvis der ikke er kliniske symptomer, bør leveraminotransferaser og serumbilirubin måles ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandlingen og periodisk derefter indtil 2 måneder efter seponering af behandlingen med Gaxenim. Ved manglende kliniske symptomer, hvis leveramino­transferaser er mere end 3 og mindre end 5 gange ULN uden stigning i serumbilirubin, bør mere hyppig monitorering, herunder måling af serumbilirubin og alkalisk phosphatase (ALP) i serum, udføres for at klargøre om yderligere øgning opstår og for at skelne fra tilstedeværelse af en alternativ ætiologi for leverdysfunktion. Hvis leveraminotransferaser er mindst 5 gange ULN eller mindst 3 gange ULN forbundet med enhver stigning i serumbilirubin, bør behandlingen med Gaxenim seponeres. Levermonitorering bør fortsættes. Hvis serumniveauerne bliver normale igen (herunder hvis en alternativ årsag til leverdysfunktionen opdages), kan behandlingen med Gaxenim genstartes baseret på en omhyggelig benefit-risk-vurdering af patienten.

Patienter, der udvikler symptomer, der tyder på nedsat leverfunktion, såsom uforklarlig kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, appetitløshed eller gulsot og/eller mørk urin, bør straks have målt leverenzymer og bilirubin, og behandlingen bør seponeres, hvis der konstateres signifikant leverskade. Behandlingen bør ikke genoptages, medmindre der kan klarlægges en anden plausibel alternativ ætiologi bag tegnene og symptomerne på leverskade.

Selvom der ikke er data, der viser, at patienter med leversygdom har en øget risiko for at udvikle forhøjede leverenzymer under behandling med fingolimod, bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af Gaxenim hos patienter med signifikant leversygdom i anamnesen.

Virkning på blodtryk

Patienter med hypertension, som ikke var medicinsk kontrolleret, blev ekskluderet fra deltagelse i kliniske studier udført før markedsføring. Der skal iagttages forsigtighed, hvis patienter medukontrolleret hypertension behandles med Gaxenim.

I kliniske studier af multipel sklerose oplevede patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg en gennemsnitligøgning på ca. 3 mmHg i det systoliske blodtryk og ca. 1 mmHg i det diastoliske blodtryk. Blodtryksstigningen blev opdaget ca. 1 måned efter behandlingsstart og persisterede under fortsat behandling. I det placebokontrollerede 2-års studie blev hypertension rapporteret som en bivirkning hos 6,5 % af patienterne i behandling med fingolimod 0,5 mg og hos 3,3 % af placebopatienterne. Blodtrykket bør derfor monitoreres jævnligt under behandlingen.

Virkning på respirationen

Mindre, dosisafhængige reduktioner af værdierne af forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund (FEV1) og diffusionskapacitet for carbonmonoxid (DLCO) er observeret ved behandling med fingolimod startende ved måned 1 og forblivende stabile derefter. Gaxenim bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svær respiratorisk lidelse, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.8).

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom

Der er i kliniske studier og efter markedsføring rapporteret sjældne tilfælde af posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) for dosen på 0,5 mg (se pkt. 4.8). De rapporterede symptomer inkluderede pludselig opstået kraftig hovedpine, kvalme, opkastning, ændring i mental tilstand, synsforstyrrelser og kramper. Symptomerne på PRES er sædvanligvis reversible, men der kan udvikles iskæmisk apopleksi eller hjerneblødning. Forsinkelse i diagnose og behandling kan føre til permanente neurologiske sequelae. Hvis der er formodning om PRES, skal Gaxenim seponeres.

Forudgående immunsupprimerende eller immunmodulerende behandlinger

Der er ikke udført studier til vurdering af fingolimods virkning og sikkerhed ved skift fra teriflunomid-, dimethylfumarat- eller alemtuzumab-behandling til fingolimod. Ved skift fra en anden sygdomsmodificerende behandling til Gaxenim skal der tages hensyn til den anden behandlingshalveringstid og virkningsmekanisme for at undgå en additiv virkning på immunsystemet og samtidig minimere risikoen for reaktivering af sygdommen. CBC anbefales før initiering af Gaxenim for at sikre, at den tidligere behandlings virkning på immunsystemet (dvs. cytopeni) er ophørt.

Gaxenim kan normalt startes straks efter seponering af interferon eller glatirameracetat.

For dimethylfumarat bør udvaskningsperioden være tilstrækkelig lang til, at CBC er på udgangsniveau, før behandling med Gaxenim startes.

På grund af natalizumabs lange halveringstid tager eliminationen normalt op til 2-3 måneder efterbehandlingsophør. Teriflunomid elimineres også langsomt fra plasma. Uden en accelereret eliminationsprocedure kan clearance af teriflunomid fra plasma tage fra flere måneder til op til 2 år. Det anbefales at udføre en accelereret eliminations­procedure som beskrevet i produktresumeet for teriflunomid, alternativt bør udvaskningsperioden ikke være kortere en 3,5 måned. Det er nødvendigt at tage forholdsregler mod potentiel samtidig virkning på immunsystemet, når patienter skifter fra natazulimab eller teriflunomid til Gaxenim.

Alemtuzumab har en kraftig og langvarig immunsupprimerende virkning. Da den faktiske varighed af immunsuppression ikke er kendt, kan påbegyndelse af behandling med Gaxenim ikke anbefales, medmindre fordelen ved en sådan behandling klart opvejer risikoen for den enkelte patient.

En beslutning om samtidig længerevarende behandling med kortikosteroider skal ske efter nøje overvejelser.

Indgivelse sammen med potente CYP450-induktorer

Kombination af fingolimod og potente CYP-induktorer bør ske med forsigtighed. Samtidig indgivelse af perikon frarådes (se pkt. 4.5).

Maligniteter

*Kutane maligniteter*

Der er rapporteret basalcellekarcinom (BCC) og andre kutane neoplasmer, herunder malignt melanom, pladecellekarcinom, Kaposis sarkom og Merkelcellekarcinom, hos patienter, der får fingolimod (se pkt. 4.8). Der skal udvises opmærksomhed på hudlæsioner, og en medicinsk vurdering af huden anbefales ved start og derefter hver 6. til 12. måned baseret på en klinisk vurdering. Patienter bør henvises til en dermatolog i tilfælde af observation af mistænkelige hudlæsioner.

Da der er en potentiel risiko for malign hudvækst, bør patienter, der behandles med fingolimod, advares mod udsættelse for sollys uden beskyttelse. Disse patienter bør ikke modtage samtidig behandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.

*Lymfomer*

Der har været tilfælde af lymfom i kliniske studier og efter markedsføring (se pkt. 4.8). De rapporterede tilfælde var af heterogen karakter, hovedsageligt non-Hodgkin-lymfom, herunder B-celle- og T-cellelymfomer. Der er blevet observeret tilfælde af kutant T-cellelymfom (Mycosis fungoides). Der er også blevet observeret et dødeligt tilfælde af Epstein-Barr-virus (EBV)-positivt B-cellelymfom. Ved formodet lymfom skal behandlingen seponeres.

Fertile kvinder

På grund af risiko for fosteret er fingolimod kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception. Før behandlingen initieres, skal fertile kvinder rådgives om denne risiko for fosteret. Der skal foreligge en negativ graviditetstest, og der skal anvendes effektiv kontraception under behandling og i 2 måneder efter seponering (se pkt. 4.3 og 4.6 og informationen i lægeinformationspakken).

Tumefaktive læsioner

Der er efter markedsføring blevet rapporteret om sjældne tilfælde af tumefaktive læsioner forbundet med MR-attakker. I tilfælde af svære attakker bør der udføres MRI-scanning for at udelukke tumefaktive læsioner.

Lægen bør overveje at seponere behandlingen på baggrund af en individuel vurdering og under hensyntagen til fordele og risici for den enkelte patient.

Fornyet sygdomsaktivitet (rebound) efter seponering af fingolimod

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde observeret alvorlig sygdomsforværring hos nogle patienter, som er stoppet med behandlingen med fingolimod. Dette er generelt blevet set inden for12 uger efter ophør af behandling med fingolimod, men er også blevet rapporteret i op til 24 uger efter seponering. Der skal derfor udvises forsigtighed, når behandling med fingolimod stoppes. Hvis det vurderes at være nødvendigt at seponere fingolimod, bør muligheden for tilbagevendende usædvanlig høj sygdomsaktivitet tages i betragtning, og patienterne bør monitoreres for relevante tegn og symptomer, og passende behandling bør initieres om nødvendigt (se "Behandlingsophør" nedenfor).

Behandlingsophør

Hvis det besluttes at stoppe behandlingen med Gaxenim, er det nødvendigt med et 6-ugers interval uden behandling, baseret på halveringstid, for at udvaske fingolimod fra cirkulationen (se pkt. 5.2). Lymfocyttallene vender progressivt tilbage til det normale niveau i løbet af 1-2 måneder efter behandlingsophør hos de fleste patienter (se pkt. 5.1), selvom det hos nogle patienter kan tagebetydelig længere tid, før fuldstændig normalisering opnås. Påbegyndelse af anden behandling i denne periode vil medføre samtidig eksponering for fingolimod. Anvendelse af immunsuppressiva hurtigt efter ophør med Gaxenim kan medføre en forstærket påvirkning af immunsystemet; det er derfor nødvendigt at udvise forsigtighed.

Forsigtighed er også indiceret, når man stopper fingolimod-behandling på grund af risikoen for rebound (se "Fornyet sygdomsaktivitet (rebound) efter seponering af fingolimod" ovenfor). Hvis seponering af Gaxenim anses for nødvendigt, skal patienterne i denne periode overvåges for relevante tegn på en mulig rebound-effekt.

Interferens med serologisk testning

Da fingolimod nedsætter antallet af lymfocytter i blodet på grund af omfordeling til sekundære lymfoide organer, kan lymfocyttal fra perifert blod ikke anvendes til at vurdere status for en undergruppe af lymfocytter hos en patient, der behandles med Gaxenim. Laboratorietests, som indebærer anvendelse af cirkulerende mononukleære celler, kræver større blodmængder på grund af reduktionen af antallet af cirkulerende lymfocytter.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter er sammenlignelig med den for voksne, og de advarsler og forsigtighedsregler, der gælder for voksne, gælder derfor også pædiatriske patienter.

Man skal især være opmærksom på følgende, når Gaxenim ordineres til pædiatriske patienter:

* Ved første dosis skal forsigtighedsreglerne følges (se "Bradykardi" ovenfor). Når patienter skifter fra en daglig dosis på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales de samme forsigtighedsregler som ved første dosis.
* I det kontrollerede pædiatriske studie D2311 er der indberettet tilfælde af krampeanfald, angst, nedtrykthed og depression med en højere forekomst hos patienter behandlet med fingolimod sammenlignet med patienter behandlet med interferon beta-1a. Der skal udvises forsigtighed i denne undergruppe (se "Pædiatrisk population" under pkt. 4.8).
* Lette, enkeltstående stigninger i bilirubin er fundet hos pædiatriske patienter behandlet med fingolimod.
* Det anbefales, at pædiatriske patienter får alle vaccinationer i henhold til gældende retningslinjer for vaccination, inden de starter i behandling med Gaxenim (se "Infektioner" ovenfor).
* Der er meget begrænsede data tilgængelige fra børn i alderen 10-12 år, under 40 kg eller på Tanners stadium < 2 (se pkt. 4.8 og 5.1). Eftersom der er meget begrænset viden tilgængelig fra det kliniske studie, er forsigtighed påkrævet i disse undergrupper.
* Der er ingen tilgængelige langtidssikkerhedsdata for den pædiatriske population.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger

Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger bør ikke gives samtidig på grund af risikoen for forstærket påvirkning af immunsystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der skal også udvises forsigtighed, når patienter skifter fra langtidsvirkende behandlinger, som påvirker immunsystemet, såsom natalizumab, teriflunomid eller mitoxantron (se pkt. 4.4). I kliniske studier hos patienter med multipel sklerose har samtidig behandling af attakker med kortikosteroider i en kort periode ikke været forbundet med forhøjet infektionsrate.

Vaccination

Under og i op til to måneder efter behandling med Gaxenim kan vaccination være mindre effektiv. Anvendelse af levende, svækkede vacciner kan indebære en infektionsrisiko og skal derfor undgås (se pkt. 4.4 og 4.8).

Bradykardiinducerende stoffer

Fingolimod er blevet undersøgt i kombination med atenolol og diltiazem. Når fingolimod blev anvendt sammen med atenolol i en interaktionsundersøgelse i raske frivillige, blev hjertefrekvensen nedsat med yderligere 15 % ved påbegyndelse af fingolimod-behandlingen, en effekt, der ikke ses sammen med diltiazem. Behandling med Gaxenim bør ikke startes hos patienter, som får betablokkere eller andre stoffer, som kan nedsætte hjertefrekvensen, såsom klasse Ia- og III-antiarytmika, calciumantagonister (som verapamil eller diltiazem), ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin, på grund af de potentielle forstærkede virkninger på hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis behandling med Gaxenim overvejes til disse patienter, bør der søges rådgivning hos en kardiolog vedrørende skift til lægemidler, der ikke sænker hjertefrekvensen, eller om hensigtsmæssig monitorering under behandlingsstart. Hvis medicinen, som sænker hjertefrekvensen, ikke kan seponeres, anbefales monitorering mindst natten over.

Andre stoffers farmakokinetiske interaktioner med fingolimod

Fingolimod metaboliseres hovedsageligt af CYP4F2. Andre enzymer som CYP3A4 kan også medvirke til dets metabolisering, især i tilfælde af kraftig induktion af CYP3A4. Potente hæmmere af transportproteiner forventes ikke at indvirke på fingolimods fordeling. Samtidig behandling med fingolimod og ketoconazol har medført en forøgelse (1,7 gange) af fingolimod- og fingolimodphosphat-eksponeringen (AUC) ved hæmning af CYP4F2 Der skal iagttages forsigtighed med stoffer, som kan hæmme CYP3A4 (proteasehæmmere, azolsvampemidler, visse makrolider såsom clarithromycin eller telithromycin).

Indgivelse af en enkelt dosis fingolimod 2 mg til patienter i steady state-carbamazepin-behandling (dosis 600 mg 2 gange daglig) reducerede AUC for fingolimod og dets metabolit med ca. 40 %. Andre potente CYP3A4-induktorer, for eksempel rifampicin, phenobarbital, phenytoin, efavirenz og perikon, kan reducere AUC for fingolimod og dets metabolit i mindst samme størrelsesorden. Da dette kan forringe effekten, bør samtidig indgivelse ske med forsigtighed. Samtidig indgivelse af perikon kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Fingolimods farmakokinetiske interaktioner med andre stoffer

Det er ikke sandsynligt, at fingolimod interagerer med stoffer, som hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4-enzymer, eller med substrater af de vigtigste transportproteiner.

Samtidig behandling med fingolimod og ciclosporin har ikke bevirket nogen ændring i ciclosporin- eller fingolimod-eksponeringen. Fingolimod forventes derfor ikke at ændre farmakokinetikken af lægemidler, som er CYP3A4-substrater.

Samtidig indgivelse af fingolimod og orale antikonceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel) har ikke fremkaldt nogen ændring i eksponeringen for orale antikonceptiva. Der er ikke udført interaktionsstudier med orale antikonceptiva indeholdende andre progestagener. Der forventes dog ingen virkning af fingolimod på eksponeringen af disse.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder/kontraception til kvinder

Fingolimod er kontraindiceret til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception (se pkt. 4.3). Derfor skal der foreligge en negativ graviditetstest før behandlingen initieres hos fertile kvinder, og der skal rådgives om den alvorlige risiko for fostret. Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandling og i 2 måneder efter seponering af Gaxenim, da det tager cirka 2 måneder at eliminere fingolimod fra kroppen efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

Særlige forholdsregler er også inkluderet i lægeinformationspakken. Disse forholdsregler skal være implementeret inden fingolimod udskrives til kvindelige patienter og under behandling.

Muligheden for tilbagevendende sygdomsaktivitet skal tages i betragtning, når behandlingen med fingolimod seponeres for at planlægge graviditet (se pkt. 4.4).

Graviditet

Humane data efter markedsføringen antyder, at anvendelse af fingolimod under graviditeten er forbundet med en 2 gange forhøjet risiko for alvorlige medfødte misdannelser sammenlignet med hyppigheden hos den generelle befolkning (2-3 %; EUROCAT).

De følgende alvorlige misdannelser, var de hyppigst rapporterede:

* Medfødt hjertesygdom som atrial og ventrikelseptumdefekt; Steno-Fallots tetralogi
* Nyreanomalier
* Muskuloskeletale anomalier

Der foreligger ingen data vedrørende fingolimods virkning på fødselsveer og forløsning.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, herunder tab af fostret og organdefekter, især persisterende truncus arteriosus og ventrikelseptumdefekt (se pkt. 5.3). Endvidere er det kendt, at den receptor, der påvirkes af fingolimod (sphingosin1-phosphatreceptoren), er involveret i kardannelsen under embryogenesen.

Derfor er fingolimod kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Fingolimod skal seponeres 2 måneder inden graviditet planlægges (se pkt. 4.4). Hvis en kvinde bliver gravid under behandling, skal behandlingen med fingolimod seponeres. Der skal gives medicinsk rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger for fosteret forbundet med behandling, og der skal udføres ultralydsundersøgelser.

Amning

Fingolimod udskilles i mælken hos dyr, der behandles under amning (se pkt. 5.3). På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af fingolimod hos ammede børn, bør kvinder, der får Gaxenim, ikke amme.

Fertilitet

Data fra prækliniske undersøgelser tyder ikke på, at fingolimod ville være forbundet med øget risiko for nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Fingolimod påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der kan dog forekomme svimmelhed og døsighed ved indledning af behandlingen. Det anbefales derfor at observere patienterne i 6 timer ved initiering af Gaxenim (se pkt. 4.4, Bradykardi).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger (incidens ≥10 %) ved dosen på 0,5 mg var hovedpine (24,5 %), forhøjede leverenzymer (15,2 %), diaré (12,6 %), hoste (12,3 %), influenza (11,4 %), sinusitis (10,9 %) og rygsmerter (10,0 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Nedenfor vises bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og via spontane rapporter eller litteratursager efter markedsføring. Hyppighed blev defineret ved brug af følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |
| --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Meget almindelig: | Influenza Sinusitis |
| Almindelig: | Herpesvirusinfektioner Bronchitis Tinea versicolor |
| Ikke almindelig:  | Pneumoni |
| Ikke kendt:  | Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)\*\* Kryptokokinfektioner\*\* |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |
| Almindelig: | Basalcellekarcinom |
| Ikke almindelig:  | Malignt melanom\*\*\*\* |
| Sjælden:  | Lymfom\*\*\*Pladecellekarcinom\*\*\*\* |
| Meget sjælden: | Kaposis sarkom\*\*\*\* |
| Ikke kendt: | Merkelcellekarcinom\*\*\* |
| **Blod og lymfesystem** |
| Almindelig: | LymfopeniLeukopeni |
| Ikke almindelig:  | Trombocytopeni |
| Ikke kendt:  | Autoimmun hæmolytisk anæmi\*\*\*Perifert ødem\*\*\* |
| **Immunsystemet** |
| Ikke kendt: | Overfølsomhedsreaktioner, inkl. udslæt, urticaria og angioødem ved start af behandling\*\*\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Almindelig: | Depression |
| Ikke almindelig:  | Sænket stemningsleje |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig: | Hovedpine |
| Almindelig: | SvimmelhedMigræne |
| Ikke almindelig:  | Krampeanfald |
| Sjælden: | Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)\* |
| Ikke kendt: | Alvorlig sygdomsforværring efter seponering af fingolimod\*\*\* |
| **Øjne** |
| Almindelig: | Tågesyn |
| Ikke almindelig:  | Makulaødem |
| **Hjerte** |
| Almindelig: | Bradykardi Atrioventrikulært blok |
| Meget sjælden: | T-takinversion\*\*\* |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig: | Hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Meget almindelig: | Hoste |
| Almindelig: | Dyspnø |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig: | Diaré |
| Ikke almindelig: | Kvalme\*\*\* |
| **Lever og galdeveje** |
| Ikke kendt: | Akut leversvigt\*\*\* |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig: | EksemAlopeciPruritus |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Meget almindelig: | Rygsmerter |
| Almindelig: | MyalgiArtralgi |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig: | Asteni |
| **Undersøgelser** |
| Meget almindelig: | Forhøjede leverenzymer (forhøjet alanintransaminase, gammaglutamyltransferase, aspartataminotransferase) |
| Almindelig: | Vægttab\*\*\*Forhøjede blodtriglycerider |
| Ikke almindelig:  | Nedsat neutrofiltal |
| \*\*\*\*\*\*\*\*\*\* | Frekvenskategorien er baseret på en estimeret eksponering hos cirka 10.000 patienter behandlet med fingolimod i kliniske studier.Der er efter markedsføring indberettet PML og kryptokokinfektioner (herunder tilfælde af kryptokokmeningitis) (se pkt. 4.4).Bivirkninger fra spontane indberetninger og litteraturen.Frekvenskategori og risikovurdering blev baseret på en estimeret behandling af mere end 24.000 patienter med fingolimod 0,5 mg i de kliniske studier. |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Infektioner*

I kliniske studier af multipel sklerose var den samlede infektionshyppighed (65,1 %) ved en dosis på 0,5 mg sammenlignelig med placebo. Infektioner i de nedre luftveje, primært bronkitis og i mindre grad herpesinfektioner og pneumoni, var dog hyppigere hos patienter, som blev behandlet med fingolimod.

Der er indberettet enkelte tilfælde af dissemineret herpesinfektion, inklusive tilfælde med dødelig udgang, selv ved dosen på 0,5 mg.

Der er efter markedsføringen rapporteret tilfælde af infektioner med opportunistiske patogener som virale (fx varicella zoster-virus [VZV], John Cunningham-virus [JCV], som medførte progressiv multifokal leukoencefalopati, herpes simplex-virus [HSV]), svampe (fx kryptokokker inklusive kryptokokmeningitis) eller bakterielle (fx atypisk mycobakterie), hvoraf nogle har været med dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af infektion med human papilloma virus (HPV), herunder papillom, dysplasi, vorter og HPV-relateret kræft, under behandling med fingolimod. HPV-vaccination, under hensyntagen til retningslinjerne for vaccination, bør overvejes inden initiering af behandling på grund af fingolimods immunsuppressive egenskaber. Kræftscreening, herunder Pap-test, anbefales efter gældende standarder.

*Makulaødem*

I studier af multipel sklerose er makulaødem forekommet hos 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis på 0,5 mg, og hos 1,1 % af de patienter, der blev behandlet med den højere dosis på 1,25 mg. Størstedelen af tilfældene forekom inden for de første 3-4 måneder af behandlingen. Nogle patienter henvendte sig med tågesyn eller nedsat synsskarphed, men andre var asymptomatiske og blev diagnosticeret ved rutinemæssig oftalmologisk undersøgelse. Generelt aftog makulaødemet, eller det helbredtes spontant efter seponering af behandlingen. Risikoen for tilbagefald efter rechallenge er ikke vurderet.

Forekomsten af makulaødem stiger hos patienter med multipel sklerose, som har haft uveitis (17 % ved tidligere uveitis mod 0,5 % uden tidligere uveitis). Fingolimod har ikke været undersøgt hos patienter med både multipel sklerose og diabetes mellitus; en sygdom, som er forbundet med en øget risiko for makulaødem (se pkt. 4.4). I studier af nyretransplantation, hvori patienter med diabetes mellitus indgik, medførte behandling med fingolimod 2,5 mg og 5 mg en fordobling af forekomsten af makulaødem.

*Bradykardi*

Når behandlingen initieres, sker der en forbigående nedsættelse af hjertefrekvensen og måske også forsinkelse af den atrioventrikulære overledning. I kliniske studier af multipel sklerose er det maksimale fald i hjertefrekvensen set inden for 6 timer efter initiering af behandlingen med et fald i middelhjertefrekvensen på 12-13 slag i minuttet for fingolimod 0,5 mg. Hjertefrekvens under 40 slag i minuttet hos voksne og under 50 slag i minuttet hos pædiatriske patienter er sjældent observeret hos patienter, som får fingolimod 0,5 mg. Den gennemsnitlige hjertefrekvens vendte tilbage mod baselineværdien i løbet af en måned ved kronisk behandling. Bradykardi har generelt været asymptomatisk, men nogle patienter har oplevet milde til moderate symptomer, herunder hypotension, svimmelhed, træthed og/eller palpitationer, som gik over i løbet af de første 24 timer efter initiering af behandling (se også pkt. 4.4 og 5.1).

I kliniske studier af multipel sklerose er atrioventrikulært blok af 1. grad (forlænget PR-interval i ekg) registreret efter initiering af behandling hos voksne og pædiatriske patienter. I kliniske studier med voksne forekom det hos 4,7 % af de patienter, der fik fingolimod 0,5 mg, hos 2,8 % af de patienter, der fik intramuskulært interferon beta-1a, og hos 1,6 % af de patienter, der fik placebo. Atrioventrikulært blok af 2. grad registreredes hos færre end 0,2 % af de voksne patienter, der fik fingolimod 0,5 mg. Efter markedsføringen er der set enkeltstående tilfælde af forbigående, spontant ophørende komplet AV-blok i løbet af den seks timers monitoreringsperiode efter første dosis fingolimod. Patienterne kom sig spontant. Ledningsforstyrrelserne, som blev set både i kliniske forsøg og efter markedsføringen, var typisk forbigående, asymptomatiske og fortog sig i løbet af de første 24 timer efter initiering af behandling. Skønt de fleste patienter ikke krævede lægelig indgriben, fik en patient, som blev behandlet med fingolimod 0,5 mg, isoprenalin for asymptomatisk Mobitz I atrioventrikulært blok af 2. grad.

Efter markedsføringen er der set enkeltstående tilfælde med forsinket opståen, inklusive forbigående asystoli og uforklarlig død, inden for 24 timer efter den første dosis. Disse tilfælde er set ved samtidig medicinering med andre lægemidler og/eller forud eksisterende sygdom. Sammenhængen mellem fingolimod og disse hændelser er uvis.

*Blodtryk*

I kliniske studier af multipel sklerose har fingolimod 0,5 mg været forbundet med en gennemsnitlig stigning på omkring 3 mmHg i systolisk tryk og omkring 1 mmHg i diastolisk tryk, som manifesterede sig omkring 1 måned efter initiering af behandling. Denne stigning persisterede under fortsat behandling. Hypertension rapporteredes hos 6,5 % af de patienter, der fik fingolimod 0,5 mg, og hos 3,3 % af placebopatienterne. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af hypertension, som kan kræve antihypertensiv behandling eller seponering af fingolimod, inden for den første måned efter behandlingsstart og på den første behandlingsdag (se også pkt. 4.4., Virkning på blodtrykket).

*Leverfunktion*

Der er rapporteret forhøjede leverenzymer hos voksne og pædiatriske patienter med multipel sklerose i behandling med fingolimod. I kliniske studier har 8,0 % og 1,8 % af de voksne patienter, der blev behandlet med fingolimod 0,5 mg, oplevet en asymptomatisk stigning i serum-ALAT på henholdsvis ≥ 3 x ULN (upper limit of normal) og ≥ 5 x ULN. Forhøjelse af leveraminotransferaser forekom igen ved rechallenge hos nogle patienter, hvilket underbygger en sammenhæng med lægemidlet. I kliniske studier forekom aminotransferasestigning på alle tidspunkter under behandlingen, men de fleste tilfælde forekom i løbet af de første 12 måneder. ALAT-niveauerne vendte tilbage til det normale i løbet af cirka 2 måneder efter afbrydelse af behandlingen. Hos et lille antal patienter (N=10, som fik 1,25 mg, N=2, som fik 0,5 mg), som oplevede ALAT-forhøjelser ≥ 5 x ULN, og som fortsatte med fingolimod-behandlingen, vendte ALAT-niveauerne tilbage til det normale inden for cirka 5 måneder (se også pkt. 4.4., Leverfunktion).

*Nervesystemet*

I kliniske studier blev der i sjældne tilfælde set påvirkning af nervesystemet hos patienter, der fik fingolimod i højere doser (1,25 eller 5,0 mg), herunder iskæmisk og hæmoragisk apopleksi og atypiske neurologiske tilstande såsom akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM)-lignende tilfælde.

Der er rapporteret tilfælde af krampeanfald, herunder status epilepticus, i forbindelse med brug af fingolimod i kliniske studier og efter markedsføring.

*Vaskulære sygdomme*

Der forekom sjældne tilfælde af perifer arteriel okklusion hos patienter, som blev behandlet med fingolimod i højere doser (1,25 mg).

*Luftveje*

Mindre, dosisafhængige reduktioner af værdierne af forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund (FEV1) og diffusionskapacitet for carbonmonoxid (DLCO) er observeret ved behandling med fingolimod startende ved måned 1 og forblivende stabile derefter. Ved måned 24 var reduktionen i forhold til baselineværdier, målt i procent af forventet FEV1, 2,7 % for fingolimod 0,5 mg og 1,2 % for placebo; en forskel, der forsvandt, da behandling blev afbrudt. For DLCO's vedkommende var reduktionerne ved måned 24 3,3 % for fingolimod 0,5 mg og 2,7 % for placebo (se også pkt. 4.4, Virkning på respirationen).

*Lymfomer*

Der er set tilfælde af lymfomer af forskellig art i både kliniske studier og efter markedsføring, inklusive et dødeligt tilfælde af Epstein-Barr-virus (EBV)-positivt B-cellelymfom. Forekomsten af non-Hodgkin-lymfom (B-celle og T-celle) var højere i kliniske studier i forhold til, hvad der forventes i den generelle population. Nogle tilfælde af T-cellelymfom blev også rapporteret efter markedsføring, herunder tilfælde af kutant T-cellelymfom (mycosis fungoides) (se også pkt. 4.4, Maligniteter).

*Hæmofagocytisk syndrom*

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af hæmofagocytisk syndrom (HPS) med dødelig udgang hos fingolimod-behandlede patienter i forbindelse med en infektion. HPS er en sjælden tilstand, der har været beskrevet i forbindelse med infektioner, immunsuppression og forskellige autoimmune sygdomme.

Pædiatrisk population

I det kontrollerede pædiatriske studie D2311 (se pkt. 5.1) var sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter (i alderen 10 til under 18 år), som daglig fik fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg, stort set den samme som den, der blev set hos voksne patienter. Ikke desto mindre blev der observeret flere neurologiske og psykiske forstyrrelser i studiet. Eftersom der er meget begrænset viden til rådighed fra det kliniske studie, er forsigtighed påkrævet i denne undergruppe.

I det pædiatriske studie blev der indberettet tilfælde af krampeanfald hos 5,6 % af patienterne behandlet med fingolimod og 0,9 % af patienterne behandlet med inteferon beta-1a.

Det er kendt, at depression og angst forekommer med øget hyppighed hos patienter med multipel sklerose. Depression og angst er ligeledes indberettet hos pædiatriske patienter, som fik fingolimod.

Lette, enkeltstående stigninger i bilirubin er fundet hos pædiatriske patienter behandlet med fingolimod.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Enkeltdoser på op til 80 gange den anbefalede dosis (0,5 mg) tåltes godt af voksne, raske frivillige. Ved 40 mg rapporterede 5 ud af 6 forsøgspersoner en let sammensnøring eller ubehag i brystet, som var klinisk i overensstemmelse med let luftvejsreaktivitet.

Fingolimod kan inducere bradykardi ved behandlingsstart. Faldet i hjertefrekvensen begynder normalt inden for en time efter første dosis og er mest udtalt inden for 6 timer. Fingolimods negative kronotrope virkning varer ved ud over 6 timer og aftager gradvist i løbet af de efterfølgende behandlingsdage (se pkt. 4.4 for detaljer). Der er rapporteret langsom atrioventrikulær overledning med forbigående, spontant ophørende komplet AV-blok i enkeltstående tilfælde (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis overdoseringen forekommer efter første eksponering for Gaxenim, er det vigtigt at monitorere patienten med kontinuerligt (real time) ekg og måling af hjertefrekvens og blodtryk hver time, i hvert fald de første 6 timer (se pkt. 4.4).

Hvis hjertefrekvensen efter 6 timer er < 45 slag pr. minut hos voksne, < 55 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover eller < 60 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 10 til under 12 år, eller hvis ekg 6 timer efter den første dosis viser AV-blok af 2. grad eller derover, eller hvis det viser QTc-interval ≥ 500 msek., skal monitorering forlænges mindst natten over, og indtil tilstanden er ophørt. Tilstedeværelse af 3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt skal også medføre forlænget monitorering, herunder monitorering natten over.

Hverken dialyse eller plasmaudskiftning medfører, at fingolimod fjernes fra kroppen.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, sphingosin 1-phosphat (S1P) receptormodulatorer, ATC-kode: L04AE01.

Virkningsmekanisme

Fingolimod er en sphingosin-1-phosfat-receptor-modulator. Fingolimod metaboliseres af sphingosinkinase til den aktive metabolit fingolimodphosphat. Fingolimodphosphat binder ved lave nanomolære koncentrationer til sphingosin-1-phosphat (S1P)-receptor1 på lymfocytter og passerer let blod-hjerne-barrieren for at binde til S1P-receptor1 på nerveceller i centralnervesystemet (CNS). Ved at virke som funktionel antagonist til lymfocytternes S1P-receptorer blokerer fingolimodphosphat for lymfocytternes evne til at forlade lymfeknuderne og forårsager således omfordeling snarere end tab af lymfocytter. Dyrestudier har vist, at denne omfordeling reducerer patogene lymfocytcellers, inklusive proinflammatoriske Th17-cellers, infiltration af CNS, hvor de ville blive impliceret i nerveinflammation og beskadigelse af nervevæv. Dyrestudier og *in vitro*-eksperimenter har vist, at fingolimod også kan virke ved at interagere med S1P-receptorer på nerveceller.

Farmakodynamisk virkning

I løbet af 4-6 timer efter første dosis fingolimod 0,5 mg falder lymfocyttallet i det perifere blod til omkring 75 % af baselineværdien. Ved fortsat daglig dosering vil lymfocyttallet fortsat falde gennem en to-ugers periode og nå ned på et minimumsniveau på cirka 500 celler/mikroliter eller cirka 30 % af baselineværdien. Atten procent af patienterne nåede et mindste lymfocyttal på under 200 celler/mikroliter ved mindst en lejlighed. Lave lymfocyttal vedvarer under kronisk daglig dosering. De fleste T- og B-lymfocytter passerer normalt gennem lymfeorganerne, og det er hovedsagelig disse celler, der påvirkes af fingolimod. Omkring 15-20 % af T-lymfocytterne har en effektor-hukommelsesfænotype; celler, der er vigtige for den perifere immunovervågning. Da denne lymfocyt-undergruppe normalt ikke når frem til lymfeorganerne, bliver den ikke påvirket af fingolimod. Stigninger i det perifere lymfocyttal ses i løbet af nogle dage efter afbrydelse af behandling med fingolimod, og værdierne når typisk det normale niveau i løbet af 1-2 måneder. Kronisk behandling med fingolimod medfører et let fald i neutrofiltallet til cirka 80 % af baselineværdien. Monocytterne påvirkes ikke af fingolimod.

Fingolimod forårsager et forbigående fald i hjertefrekvensen og en forsinkelse i den atrioventrikulære overledning ved initiering af behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8). Det maksimale fald i hjertefrekvensen ses inden for 6 timer efter dosering, og 70 % af den negative kronotrope virkning opnås den første dag. Ved fortsat behandling vender hjertefrekvensen tilbage til baselineværdien i løbet af en måned. Det af fingolimod inducerede fald i hjertefrekvens kan reverteres af parenterale doser af atropin eller isoprenalin. Inhaleret salmeterol har også vist sig at have moderat positiv kronotrop virkning. Ved initiering af behandling med fingolimod øges antallet af præmature atriekontraktioner, men der ses ingen øget forekomst af atriefibrillation/-flimren, ventrikelarytmier eller ektopi. Behandling med fingolimod er ikke forbundet med et fald i hjerteminutvolumen. Hjertets autonome respons, herunder daglige frekvensvariationer og respons på motion, påvirkes ikke af behandling med fingolimod.

S1P4 kunne delvist bidrage til virkningen, men var ikke den vigtigste receptor, som var ansvarlig for lymfoid depletion. Virkningsmekanismen for bradykardi og vasokonstriktion blev også undersøgt *in vitro* hos marsvin og isoleret aorta og koronararterie hos kaniner. Det blev konkluderet, at bradykardi kunne medieres primært ved aktivering af inward-rectifier kaliumkanaler eller G-protein-aktiverede inward-rectifier K+ kanaler (IKACh/GIRK), og at vasokonstriktion ser ud til blive medieret af en Rhokinase- og calciumafhængig mekanisme.

Behandling med enkelte eller multiple doser på 0,5 og 1,25 mg i to uger er ikke forbundet med en registrerbar forøgelse af luftvejsmodstanden som målt ved FEV1 og forceret eksspiratorisk flowrate (FEF 25-75 %). Enkeltdoser af fingolimod på ≥ 5 mg (10 gange anbefalet dosis) er dog forbundet med en dosisafhængig forøgelse af luftvejsmodstanden. Behandling med multiple doser fingolimod på 0,5; 1,25 eller 5 mg er ikke forbundet med nedsat iltning eller nedsat iltmætning i forbindelse med motion eller øget respons i luftvejene over for metakolin. Forsøgspersoner, der er behandlet med fingolimod, har normal bronkodilatatorrespons over for inhalerede beta-agonister.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af fingolimod er påvist i to studier, hvor der blev foretaget en evaluering af fingolimod i doser på 0,5 mg og 1,25 mg en gang daglig hos voksne patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose (RRMS). Begge undersøgelser omfattede voksne patienter, som havde oplevet ≥ 2 attakker i de foregående 2 år eller > 1 attakker i det foregående år. Expanded Disability Status Score (EDSS) var mellem 0 og 5,5. Et tredje studie på samme voksne patientpopulation blev afsluttet, efter at fingolimod var godkendt.

Studie D2301 (FREEDOMS) var et 2-årigt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie hos 1.272 patienter (n=425 på 0,5 mg, 429 på 1,25 mg og 418 på placebo). Medianværdierne for baselinekarakteristika var: alder 37 år, sygdommens varighed 6,7 år og EDSS 2,0. Studiets resultater er vist i tabel 1. Der var ingen signifikante forskelle mellem doserne på 0,5 mg og 1,25 mg

på nogen af endepunkterne.

**Tabel 1. Studie D2301 (FREEDOMS): Hovedresultater**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Fingolimod 0,5 mg | **Placebo** |
| **Kliniske endepunkter** |  |  |
| Annualiseret attakrate (primært endepunkt) | 0,18\*\* | 0,40 |
| Procentdel af patienter, som forblev attakfrie efter 24 måneder | 70 %\*\* | 46 % |
| Andel med invaliditetsprogression bekræftet efter 3 måneder †Hazard ratio (95 % CI) | 17 %0,70 (0,52; 0.96)\* | 24 % |
| **MRI-endepunkter** |  |  |
| Median (middel) antal nye eller forstørrede T2-læsioner i løbet af 24 måneder | 0,0 (2,5)\*\* | 5,0 (9,8) |
| Median (middel) antal Gd-opladende læsioner ved måned 24 | 0,0 (0,2)\*\* | 0,0 (1,1) |
| Median (middel) % ændring i hjernevolumen i løbet af 24 måneder | -0,7 (-0,8)\*\* | -1,0 (-1,3) |
| † \*\*  | Invaliditetsprogression defineret som 1 points stigning i EDSS bekræftet 3 måneder senere p<0,001, \*p<0,05 sammenlignet med placebo  |
| Alle analyser af kliniske endepunkter var intent-to-treat. Til MRI-analyser anvendtes det datasæt, der kunne evalueres. |

Patienter, der fuldførte det 24-måneders overordnede studie FREEDOMS, kunne fortsætte i et dosisblindet forlængelsesstudie (D2301E1) og få fingolimod. I alt 920 patienter indgik (n=331 fortsatte på 0,5 mg, 289 fortsatte på 1,25 mg, 155 skiftede fra placebo til 0,5 mg, og 145 skiftede fra placebo til1,25 mg). Efter 12 måneder (måned 36) deltog 856 patienter (93 %) fortsat. Imellem måned 24 og 36 var den annualiserede attakrate (ARR) for patienter på fingolimod 0,5 mg i det overordnede studie, der fortsat fik 0,5 mg, 0,17 (0,21 i det overordnede studie). ARR for patienter, der skiftede fra placebo til fingolimod 0,5 mg, var 0,22 (0,42 i det overordnede studie).

Sammenlignelige resultater blev set i et 2-årigt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-replika-studie med fingolimod hos 1.083 patienter (n=358 på 0,5 mg, 370 på 1,25 mg, 355 på placebo) med RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Medianværdier for baselinekarakteristika var: alder 41 år, sygdomsvarighed 8,9 år, EDSS 2,5.

**Tabel 2. Studie D2309 (FREEDOMS 2): Hovedresultater**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Fingolimod 0,5 mg | **Placebo** |
| **Kliniske endepunkter** |  |  |
| Annualiseret attakrate (primært endepunkt) | 0,21\*\* | 0,40 |
| Procentdel af patienter, som forblev attakfrie efter 24 måneder | 71,5 %\*\* | 52,7 % |
| Andel med invaliditetsprogression bekræftet efter 3 måneder †Hazard ratio (95 % CI) | 25 %0,83 (0,61; 1.12) | 29 % |
| **MRI-endepunkter** |  |  |
| Median (middel) antal nye eller forstørrede T2-læsioner i løbet af 24 måneder | 0,0 (2,3)\*\* | 4,0 (8,9) |
| Median (middel) antal Gd-opladende læsioner ved måned 24 | 0,0 (0,4)\*\* | 0,0 (1,2) |
| Median (middel) % ændring i hjernevolumen i løbet af 24 måneder | -0,71 (-0,86)\*\* | -1,02 (-1,28) |
| †\*\*  | Invaliditetsprogression er defineret som 1 points øgning i EDSS bekræftet 3 måneder senere p<0,001 sammenlignet med placebo |
| Alle analyser af kliniske endepunkter var intent-to-treat. Til MRI-analyser anvendtes det datasæt, der kunne evalueres. |

Studie D2302 (TRANSFORMS) var et 1-årigt, randomiseret, dobbeltblindet, double-dummy, aktivkontrolleret (interferon beta-1a) fase III-studie hos 1.280 patienter (n=429 på 0,5 mg, 420 på 1,25 mg, 431 på interferon beta-1a 30 μg ved intramuskulær injektion 1 gang ugentligt). Medianværdierne for baselinekarakteristika var: alder 36 år, sygdommens varighed 5,9 år og EDSS 2,0. Studiets resultater er vist i tabel 3. Der var ingen signifikante forskelle mellem doserne på 0,5 mg og 1,25 mg hvad angår studieendepunkterne.

**Tabel 3. Studie D2302 (TRANSFORMS): Hovedresultater**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Fingolimod 0,5 mg | **Interferon beta-1a, 30 μg**  |
| **Kliniske endepunkter** |  |  |
| Annualiseret attakrate (primært endepunkt) | 0,16\*\* | 0,33 |
| Procentdel af patienter, som forblev attakfrie efter 12 måneder | 83 %\*\* | 71 % |
| Andel med invaliditetsprogression bekræftet efter 3 måneder †Hazard ratio (95 % CI) | 6 %0,71 (0,42; 1,21) | 8 % |
| **MRI-endepunkter** |  |  |
| Median (middel) antal nye eller forstørrede T2-læsioner i løbet af 12 måneder | 0,0 (1,7)\* | 1,0 (2,6) |
| Median (middel) antal Gd-opladende læsioner ved måned 12 | 0,0 (0,2)\*\* | 0,0 (0,5) |
| Median (middel) % ændring i hjernevolumen i løbet af 12 måneder | -0,2 (-0,3)\*\* | -0,4 (-0,5) |
| †  | Invaliditetsprogression er defineret som 1 points øgning i EDSS bekræftet 3 måneder senere \*p<0,01, \*\* p<0,001, sammenlignet med interferon beta-1a  |
| Alle analyser af kliniske endepunkter var intent-to-treat. Til MRI-analyser anvendtes det datasæt, der kunne evalueres. |

Patienter, der fuldførte det 12-måneders overordnede TRANSFORMS-studie, kunne fortsætte i et dosisblindet forlængelsesstudie (D2302E1) og få fingolimod. I alt 1.030 patienter indgik, 3 af disse patienter fik dog ikke behandling (n=356 fortsatte på 0,5 mg, 330 fortsatte på 1,25 mg, 167 skiftede frainterferon beta-1a til 0,5 mg, og 174 skiftede fra interferon beta-1a til 1,25 mg). Efter 12 måneder (måned 24) deltog 882 patienter (86 %) fortsat. Imellem måned 12 og 24 var ARR for patienter på fingolimod 0,5 mg i det overordnede studie, som forblev på 0,5 mg, 0,20 (0,19 i det overordnede studie). ARR for patienter, der skiftede fra interferon beta-1a til fingolimod 0,5 mg, var 0,33 (0,48 i det overordnede studie).

Kombinerede resultater fra studie D2301 og D2302 viste en konsekvent og statistisk signifikant reduktion af den annualiserede attakrate sammenlignet med komparator i undergrupper defineret ved køn, alder, tidligere behandling for multipel sklerose, sygdomsaktivitet eller invaliditetsniveau ved baseline.

Yderligere analyser af de kliniske forsøgsdata viser konsekvent behandlingseffekt hos yderst aktive undergrupper af recidiverende-remitterende multipel sklerose.

Pædiatrisk population

Virkningen og sikkerheden af fingolimod i doser på 0,25 mg eller 0,5 mg en gang daglig (dosis udvalgt ud fra kropsvægt og måling af eksponering) er blevet undersøgt hos pædiatriske patienter i alderen 10 til < 18 år med recidiverende-remitterende multipel sklerose.

Studie D2311 (PARADIGMS) var et dobbeltblindet, double-dummy, aktivkontrolleret studie med fleksibel varighed op til 24 måneder og med 215 patienter i alderen 10 til < 18 år (n=107 på fingolimod, 108 på interferon beta-1a 30 μg ved intramuskulær injektion en gang ugentligt).

Medianværdier for baselinekarakteristika var: alder 16 år, median sygdomsvarighed 1,5 år og EDSS 1,5. Størstedelen af patienterne var på Tanners stadium 2 eller mere (94,4 %) og vejede > 40 kg (95,3 %). Samlet set gennemførte 180 (84 %) af patienterne hovedfasen af studiet på studielægemidlet (n=99 [92,5 %] på fingolimod, 81 [75 %] på interferon beta-1a). Studiets resultater er vist i tabel 4.

**Tabel 4. Studie D2311 (PARADIGMS): Hovedresultater**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg | **Interferon beta-1a, 30 μg**  |
| **Kliniske endepunkter** | **N=107** | **N=107#** |
| Annualiseret attakrate (primært endepunkt) | 0,122\*\* | 0,675 |
| Procentdel af patienter, som forblev attakfrie efter 24 måneder | 85,7\*\* | 38,8 |
| **MRI-endepunkter** |  |  |
| Annualiseret rate af antal nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner | n=106 | n=102 |
| Justeret gennemsnit | 4,393\*\* | 9,269 |
| Antal Gd-opladende T1-læsioner pr. scanning indtil måned 24 | n=105 | n=95 |
| Justeret gennemsnit | 0,436\*\* | 1,282 |
| Annualiseret rate af hjerneatrofi fra baseline indtil måned 24 | n=96 | n=89 |
| Mindste kvadraters gennemsnit | -0,48\* | -0,80 |
| #\* | En patient, som blev randomiseret til at få interferon beta-1a ved intramuskulær injektion, kunne ikke synke double-dummy-medicinen og ophørte i studiet. Patienten blev ekskluderet fra det komplette analyse- og sikkerhedssæt.\*p<0,05, \*\* p<0,001 sammenlignet med interferon beta-1a.  |
| Alle analyser af kliniske endepunkter blev foretaget på hele analysesættet. |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetiske data er indhentet fra voksne, raske, frivillige, nyretransplanterede voksne patienter og voksne patienter med multipel sklerose.

Den farmakologisk aktive metabolit, som er ansvarlig for virkningen, er fingolimod­phosphat.

Absorption

Absorptionen af fingolimod er langsom (tmax på 12-16 timer) og omfattende (≥ 85 %). Den tilsyneladende absolutte orale biotilgængelighed er 93 % (95 % konfidensinterval: 79-111 %). Steady state-blodkoncentrationerne nås i løbet af 1-2 måneder efter indtagelse en gang daglig, og steady state-niveauerne er cirka det 10-dobbelte af initialdosis.

Fødeindtagelse ændrer ikke Cmax eller eksponeringen (AUC) for fingolimod. Fingolimodphosphats Cmax var lettere nedsat med 34 %, men AUC var uændret. Gaxenim kan derfor tages uafhængigt af måltiderne (se pkt. 4.2).

Fordeling

Fingolimod fordeles i høj grad i de røde blodceller med en fraktion i blodcellerne på 86 %. Fingolimodphosphat har en lavere optagelsesgrad i blodcellerne på < 17 %. Fingolimod og fingolimodphosphat er stærkt proteinbundne (> 99 %).

Fingolimod fordeles i stort omfang i kroppens væv og har en fordelingsvolumen på omkring 1.200 ±260 liter. Et studie hos fire raske forsøgspersoner, som fik en enkelt intravenøs dosis af en radioaktivt mærket fingolimodanalog, viste, at fingolimod penetrerer ind i hjernen. I et studie hos 13 mandlige patienter med multipel sklerose, som fik fingolimod 0,5 mg/dag, var den gennemsnitlige mængde fingolimod (og fingolimod­phosphat) i sædejakulat ved steady state omtrent 10.000 gange lavere end den oralt administrerede dosis (0,5 mg).

Biotransformation

Fingolimod omdannes hos mennesker ved en reversibel, stereoselektiv fosforylering til den farmakologisk aktive (S)-enantiomer fingolimodphosphat. Fingolimod elimineres ved oxidativ biotransformation, hovedsageligt katalyseret af CYP4F2 og muligvis andre isoenzymer, og efterfølgende fedtsyrelignende nedbrydning til inaktive metabolitter. Dannelse af farmakologisk inaktive, ikke-polære ceramidanaloger til fingolimod blev også observeret. Det enzym, der er mest involveret i metaboliseringen af fingolimod, er delvis identificeret og kan være enten CYP4F2 eller CYP3A4.

Efter en enkelt oral administration af [14C] fingolimod er de vigtigste fingolimod-relaterede komponenter i blodet, bedømt ud fra deres bidrag til AUC op til 34 dage efter dosering af samlet antal radioaktivt mærkede komponenter, fingolimod selv (23 %) fingolimodphosphat (10 %) samt inaktive metabolitter (M3 karboxylsyremetabolit (8 %), M29 ceramidmetabolit (9 %) og M30 ceramidmetabolit (7 %).

Elimination

Fingolimods blod-clearance er 6,3 ±2,3 l/t, og den gennemsnitlige tilsyneladende terminale halveringstid (t1/2) er 6-9 dage. Fingolimod- og fingolimodphosphat-niveauet i blodet falder parallelt i den terminale fase, således at begge har omtrent samme halveringstid.

Efter oral administration udskiltes ca. 81 % af dosis langsomt i urinen som inaktive metabolitter. Fingolimod og fingolimodphosphat udskilles ikke intakt i urinen, men er de største bestanddele i fæces med mængder, som repræsenterer mindre end 2,5 % af dosis hver. Efter 34 dage er 89 % af den indgivne dosis udskilt.

Linearitet

Fingolimod- og fingolimodphosphat-koncentrationen stiger tilsyneladende proportionalt med dosis efter multiple doser på 0,5 mg eller 1,25 mg en gang daglig.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

*Køn, etnicitet og nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken for fingolimod og fingolimodphosphat er den samme hos mænd og kvinder, hos patienter af forskellig etnisk oprindelse og hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke observeret ændring i fingolimods Cmax hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A, B eller C), men fingolimods AUC var forøget med henholdsvis 12 %, 44 % og 103 %. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) mindskedes Cmax med 22 %, mens AUC ikke ændredes væsentligt. Farmakokinetikken af fingolimod blev ikke vurderet hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den tilsyneladende eliminationshalveringstid for fingolimod er uforandret hos patienter med let nedsat leverfunktion, men forlænges med ca. 50 % hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Fingolimod bør ikke bruges hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.3). Fingolimod bør initieres med forsigtighed hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

*Ældre*

Klinisk erfaring og viden om farmakokinetik hos patienter, som er over 65 år gamle, er begrænset. Gaxenim skal anvendes med forsigtighed til patienter på 65 år og derover (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Hos pædiatriske patienter (10 år og derover) stiger fingolimodphosphat-koncentrationerne tilsyneladende proportionalt med dosis mellem 0,25 mg og 0,5 mg.

Fingolimodphosphat-koncentrationen ved steady state er ca. 25 % lavere hos pædiatriske patienter (10 år og derover) efter daglig administration af 0,25 mg eller 0,5 mg fingolimod sammenlignet med koncentrationen hos voksne patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg en gang daglig.

Der er ingen tilgængelige data for pædiatriske patienter under 10 år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den non-kliniske sikkerhedsprofil for fingolimod er vurderet hos mus, rotter, hunde og aber. De større målorganer var lymfesystemet (lymfopeni og lymfeatrofi), lunger (vægtforøgelse, hypertrofi af den glatte muskulatur ved overgangen mellem bronkier og alveoler) og hjerte (negativ kronotrop effekt, blodtryksstigning, perivaskulære forandringer og myokardiel degeneration) hos flere arter; blodkar (vaskulopati) kun hos rotter i et 2-års studie i doser på 0,15 mg/kg og højere, hvilket repræsenterer en margen på ca. 4 gange baseret på human systemisk eksponering (AUC) ved en daglig dosis på 0,5 mg.

Der observeredes ingen evidens for karcinogenicitet i et 2-årigt bioassay med rotter ved orale doser af fingolimod op til den maksimalt tålte dosis på 2,5 mg/kg, hvilket svarer til en omtrentlig margen på det 50-dobbelte baseret på human systemisk eksponering (AUC) ved en dosis på 0,5 mg. I et 2-årigt studie med mus sås dog øget forekomst af malignt lymfom ved doser på 0,25 mg/kg og derover, hvilket svarer til en omtrentlig margen på det 6-dobbelte baseret på human systemisk eksponering (AUC) ved en daglig dosis på 0,5 mg.

Fingolimod var hverken mutagent eller klastogent i dyrestudierne.

Fingolimod havde ingen effekt på sædtal/-motilitet eller fertilitet hos han- og hunrotter op til den højeste afprøvede dosis (10 mg/kg), hvilket svarer til 150 gange så stor en margen ved systemisk eksponering (AUC) hos mennesker med en daglig dosis på 0,5 mg.

Fingolimod var teratogent hos rotter ved doser på 0,1 mg/kg eller derover. Eksponering i rotter ved denne dosis var sammenlignelig med eksponeringen hos patienter ved terapeutisk dosis (0,5 mg). Blandt de mest almindelige føtale misdannelser af indvolde var persisterende truncus arteriosus og ventrikulær septumdefekt. Det teratogene potentiale hos kaniner kunne ikke vurderes fuldstændigt, dog blev der observeret øget embryo-føtal dødelighed ved doser på 1,5 mg/kg og højere og nedsættelse af levedygtighed hos fostre såvel som hæmmet fostervækst ved 5 mg/kg. Eksponering i kaniner ved disse doser var sammenlignelig med eksponeringen hos patienter.

Hos rotter faldt overlevelsen for unger af F1-generationen i den tidlige postpartum-periode ved doser, som ikke forårsagede maternel toksicitet. Kropsvægt, udvikling, adfærd og fertilitet påvirkedes dog ikke af behandlingen med fingolimod hos F1.

Fingolimod blev udskilt i mælken hos behandlede dyr under laktation i koncentrationer, der er 2‑3 gange højere end dem, der er fundet i maternel plasma. Fingolimod og dets metabolitter krydsede placentabarrieren hos drægtige kaniner.

Juvenile dyrestudier

Resultater fra to toksicitetsstudier med juvenile rotter viste en svag virkning på neuroadfærdsrespons, forsinket kønsmodenhed og nedsat immunrespons på gentagne stimuleringer med keyhole limpethæmocyanin (KLH), som ikke blev betragtet som uønskede. Generelt var virkningerne i relation til behandling med fingolimod hos juvenile dyr sammenlignelige med de virkninger, som man så hos voksne rotter ved lignende dosisniveauer med undtagelse af ændringer i knoglemineraldensitet og svækket neuroadfærd (svækket akustisk forskrækkelsesrespons), som blev observeret ved en dosis på1,5 mg/kg og højere hos juvenile dyr, og manglende hypertrofi i den glatte muskulatur i lungerne hos juvenile rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Croscarmellosenatrium

Hydroxypropylcellulose (E463)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

*Overdel*

Gelatine

Titandioxid (E171)

*Hætte*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

*Tryk*

Shellak (E904)

Propylenglycol (E1520)

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

PVC/PVDC/aluminium-blister

3 år.

PVC/PE/PVDC/aluminium-blister

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

PVC/PVDC/aluminium-blister

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

PVC/PE/PVDC/aluminium-blister

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/aluminium-blister og PVC/PE/PVDC/aluminium-blister.

Pakningsstørrelser: 28 og 98 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bausch Health Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

D24PPT3 - Dublin 24

Irland

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63513

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. marts 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. marts 2025