

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fingolimod Devatis 0,25 mg, harde capsules

Fingolimod Devatis 0,5 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fingolimod Devatis 0,25 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 0,25 mg fingolimod (als hydrochloride).

Fingolimod Devatis 0,5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 0,5 mg fingolimod (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 0,028 mg Tartrazine (E102) en 0,003 mg Zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Fingolimod Devatis 0,25 mg harde capsules

Maat 3 harde gelatine capsules (ongeveer 16 mm in lengte en 6 mm in diameter) met ivoorkleurig ondoorzichtig kapje en romp, opdruk met zwarte inkt "F 0,25" op het kapje, bevat een wit tot gebroken wit poedermengsel.

Fingolimod Devatis 0,5 mg harde capsules

Maat 3 harde gelatine capsules (ongeveer 16 mm in lengte en 6 mm in diameter) met geel ondoorzichtig kapje en witte ondoorzichtige romp, opdruk met zwarte inkt "F 0,5" op het kapje, bevat een wit tot gebroken wit poedermengsel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fingolimod Devatis is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose in de volgende groepen van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel (voor uitzonderingen en informatie over de wash-outperiodes zie rubriek 4.4 en 5.1).

of

- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende exacerbaties in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring op het gebied van multiple sclerose.

Dosering

Bij volwassenen is de aanbevolen dosis fingolimod één 0,5 mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen.

Bij pediatrische patiënten (10 jaar of ouder) is de aanbevolen dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht:

- Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg: één 0,25 mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen.
- Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht >40 kg: één 0,5 mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen.

Pediatrische patiënten die starten met de 0,25 mg capsules en vervolgens een stabiel lichaamsgewicht bereiken van boven de 40 kg, moeten overschakelen op de 0,5 mg capsules.

Wanneer overgeschakeld wordt van een 0,25 mg naar een 0,5 mg dagelijkse dosering, wordt aanbevolen om dezelfde eerste dosis monitoring als bij de start van de behandeling te herhalen.

Dezelfde eerste dosis monitoring als bij de start van de behandeling wordt aanbevolen wanneer de behandeling is onderbroken voor:

- 1 dag of meer gedurende de eerste 2 weken van de behandeling.
- meer dan 7 dagen tijdens week 3 en 4 van de behandeling.
- meer dan 2 weken na een maand van behandeling.

Als de onderbreking van de behandeling van kortere duur is dan het bovenstaande moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis zoals gepland (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Fingolimod Devatis dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten van 65 jaar en ouder vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Fingolimod werd in de belangrijkste multiple sclerose studies niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Gebaseerd op klinisch-farmacologische studies is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Fingolimod Devatis mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.3). Alhoewel er geen aanpassing van de dosis nodig is bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis, is voorzichtigheid geboden bij het initiëren van de behandeling bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fingolimod bij kinderen -in de leeftijd van 0 tot 10 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar bij kinderen -in de leeftijd van 10 tot 12 jaar oud (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is voor oraal gebruik.

Fingolimod Devatis kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De capsules moeten altijd in zijn geheel doorgeslikt worden, zonder deze te openen.

Het is aangeraden om slechts op één uiteinde van de capsule te drukken om deze uit de blister te verwijderen, hierdoor wordt het risico op vervorming of breuk van de capsule verminderd.

4.3 Contra-indicaties

- Immunodeficiëntiesyndroom.
- Patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties, waaronder immuungecompromitteerde patiënten (waaronder degenen die momenteel immunosuppressieve behandeling krijgen of degenen die immuungecompromitteerd zijn door eerdere behandelingen).
- Ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties (hepatitis, tuberculose).
- Actieve maligniteiten.
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C).
- Patiënten die in de voorgaande 6 maanden myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/voorbijgaande ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hartfalen hebben gehad (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met ernstige hartaritmieën die behandeling vereisen met klasse Ia of klasse III anti-aritmica (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met tweedegraads Mobitz type II atrioventriculair (AV) blok of derdegraads AV-blok, of sick-sinus syndroom bij patiënten die geen pacemaker dragen (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met een QTc-interval-uitgangswaarde van ≥ 500 ms (zie rubriek 4.4).
- Tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bradycardie

Het initiëren van de behandeling resulteert in een tijdelijke afname van de hartslag en kan tevens geassocieerd worden met een vertraging van de atrioventriculaire geleiding, inclusief het optreden van geïsoleerde meldingen van voorbijgaande, spontaan verdwijnende, complete AV-blok (zie rubriek 4.8 en 5.1).

De daling van de hartslag start binnen één uur na de eerste dosis en is maximaal binnen 6 uur. Dit post-dosis effect persisteert gedurende de volgende dagen, maar meestal in een mindere mate en normaal gesproken afnemend in de volgende weken. Bij voortzetting van de toediening keert de gemiddelde hartslag binnen een maand terug richting de uitgangswaarde. Echter, bij individuele patiënten kan het zijn dat de hartslag niet terugkeert naar de uitgangswaarde tegen het einde van de eerste maand. Geleidingsstoornissen waren typisch van voorbijgaande aard en asymptomatisch. Deze vereisten gewoonlijk geen behandeling en verdwenen binnen de eerste 24 uur behandeling. Indien nodig kan de door fingolimod geïnduceerde daling van de hartslag worden tegengegaan door parenterale doseringen van atropine of isoprenaline.

Bij alle patiënten dient een ECG te worden afgenomen en de bloeddruk te worden gemeten vóór en 6 uur na de eerste dosis van fingolimod. Alle patiënten dienen gedurende een periode van 6 uur te worden gemonitord, met om het uur meting van hartslag en bloeddruk, op verschijnselen en klachten van bradycardie. Continue (real time) ECG-monitoring wordt aanbevolen tijdens deze periode van 6 uur.

Dezelfde voorzorgen als voor de eerste dosis monitoring worden aanbevolen wanneer patiënten overschakelen van de 0,25 mg naar de 0,5 mg dagelijkse dosis.

Indien zich na gebruik bradyaritmie-gerelateerde symptomen voordoen, dient passende klinische behandeling te worden geïnitieerd en dient de monitoring te worden voortgezet totdat de symptomen zijn verdwenen. Indien een patiënt farmacologische interventie nodig heeft tijdens monitoring van de eerste dosis, dient de patiënt gedurende de nacht te worden gemonitord in een ziekenhuis en de eerste-dosis-monitoring dient te worden herhaald na de tweede dosis van fingolimod.

Als de hartslag na 6 uur het laagste is sinds de eerste dosis werd toegediend (wat suggereert dat het maximale farmacodynamische effect op het hart misschien nog niet manifest is), dient de monitoring te worden verlengd met ten minste 2 uur en tot de hartslag weer toeneemt. Bovendien, als na 6 uur de hartslag < 45 slagen per minuut is bij volwassenen, < 55 slagen per minuut bij pediatrie patiënten van 12 jaar en ouder, of < 60 slagen per minuut bij pediatrie patiënten van 10 tot 12 jaar, of het ECG een nieuw geval van tweedegraads of hogere graad AV-blok laat zien of een QTc-interval \geq 500 ms, dient verlengde monitoring (ten minste monitoring gedurende de nacht) te worden uitgevoerd tot de bevindingen zijn verdwenen. Het optreden op elk moment van derdegraads AV-blok moet ook leiden tot uitgebreide monitoring (ten minste monitoring gedurende de nacht).

De effecten op de hartslag en atrioventriculaire geleiding kunnen weer optreden bij het opnieuw beginnen van de behandeling met fingolimod, afhankelijk van de duur van de onderbreking en de tijd sinds de start van de behandeling met fingolimod. Dezelfde eerste-dosis-monitoring als bij de start van de behandeling wordt aanbevolen wanneer de behandeling is onderbroken (zie rubriek 4.2).

Zeer zeldzame gevallen van T-golf inversie zijn gemeld bij volwassen patiënten die werden behandeld met fingolimod. In geval van T-golf inversie moet de voorschrijver er zeker van zijn dat er geen verschijnselen of klachten geassocieerd met myocardiale ischemie zijn. Als myocardiale ischemie wordt vermoed, wordt het aanbevolen om een cardioloog te raadplegen.

Vanwege het risico op ernstige ritmestoornissen of significante bradycardie dient fingolimod niet te worden gebruikt bij patiënten met sino-atriaal blok, een ziektegeschiedenis met symptomatische bradycardie, terugkerende syncope of hartstilstand, of bij patiënten met significante QT-verlenging (QTc > 470 ms [volwassen vrouwen], QTc > 460 ms [meisjes] of > 450 ms [volwassen mannen en jongens]), ongecontroleerde hypertensie of ernstige slaapapneu (zie ook rubriek 4.3). Bij deze patiënten dient de behandeling met fingolimod alleen te worden overwogen indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en advies van een cardioloog dient te worden gezocht vóór de start van de behandeling om de meest geschikte monitoring vast te stellen. Verlengde monitoring gedurende de nacht wordt ten minste aanbevolen voor het starten van de behandeling (zie ook rubriek 4.5).

Fingolimod is niet onderzocht bij patiënten met aritmieën, die behandeling vereisen met klasse Ia (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol) anti-aritmica. Klasse Ia en klasse III anti-aritmica werden gerelateerd aan gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie (zie rubriek 4.3).

De ervaring met fingolimod is beperkt bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met bètablokkers, hartslagverlagende calciumantagonisten (zoals verapamil of diltiazem), of andere stoffen die de hartslag (bijv. ivabradine, digoxine, anticholinesterasen of pilocarpine) kunnen verlagen. Aangezien de start van behandeling met fingolimod ook wordt geassocieerd met vertraging van de hartslag (zie ook rubriek 4.8, Bradyaritmie), kan gelijktijdig gebruik van deze stoffen bij de start van de behandeling gepaard gaan met ernstige bradycardie en hartblok. Vanwege het mogelijke additieve effect op de hartslag dient behandeling met fingolimod niet te worden gestart bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met deze stoffen (zie ook rubriek 4.5). Bij deze patiënten dient de behandeling met fingolimod alleen te worden overwogen indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. Als behandeling met fingolimod wordt overwogen, dient vóór de start van de behandeling advies van een cardioloog te worden gezocht betreffende het overschakelen op geneesmiddelen die de hartslag niet verlagen. Als de hartslagverlagende behandeling niet kan worden gestopt, dient advies van een cardioloog te worden gezocht om de geschikte eerste-dosis-monitoring vast te stellen; verlengde monitoring gedurende ten minste de nacht wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

QT-interval

Bij een grondige studie naar het QT-interval van doses 1,25 of 2,5 mg fingolimod bij steady-state, wanneer een negatief chronotroop effect van fingolimod nog steeds aanwezig was, resulteerde fingolimod behandeling in een verlenging van QTcI, met de bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval (BI) $\leq 13,0$ ms. Er is geen dosis- of blootstelling-respons relatie tussen fingolimod en QTcI verlenging. Behandeling met fingolimod is niet geassocieerd met een eenduidig signaal van een verhoogde incidentie van QTcI uitschieters, noch absoluut noch als verandering ten opzichte van de uitgangswaarde.

De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend. In het multiple sclerose onderzoek werden klinisch relevante effecten op de verlenging van het QTc-interval niet waargenomen, maar patiënten met risico op verlenging van het QTc-interval werden niet opgenomen in klinische studies.

Geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen kunnen beter vermeden worden bij patiënten met relevante risicofactoren, bijvoorbeeld, hypokaliëmie of aangeboren QT-verlenging.

Immunosuppressieve effecten

Fingolimod heeft een immunosuppressief effect, waardoor patiënten een verhoogd risico hebben op zowel infecties, waaronder opportunistische infecties die fataal kunnen zijn, als het ontwikkelen van lymfomen en andere tumoren, vooral die van de huid. Artsen dienen patiënten nauwgezet te monitoren, vooral diegene met andere aandoeningen of bekende risicofactoren, zoals eerdere behandeling met immunosuppressiva. Als dit risico vermoed wordt, moet de arts per geval overwegen of de behandeling gestaakt moet worden (zie ook rubriek 4.4 'Infecties' en 'Huidtumoren' en rubriek 4.8 'Lymfomen').

Infecties

Een essentieel farmacodynamisch effect van fingolimod is een dosis-afhankelijke afname van het aantal perifere lymfocyten tot 20-30% van de uitgangswaarden. Dit is het gevolg van de reversibele isolatie van lymfocyten in lymfoïde weefsels (zie rubriek 5.1).

Vóór de start van de behandeling met fingolimod, moet een recent compleet bloedbeeld (CBC) (d.w.z. binnen 6 maanden of na stopzetting van een eerdere behandeling) beschikbaar zijn. Periodiek bepalen van het CBC wordt ook aanbevolen tijdens de behandeling, op maand 3 en minstens jaarlijks daarna, en in geval van verschijnselen van infectie. Een absoluut aantal lymfocyten $< 0,2 \times 10^9/l$, indien bevestigd, moet leiden tot onderbreking van de behandeling totdat herstel is opgetreden, omdat in klinische studies de behandeling met fingolimod onderbroken werd bij patiënten met een absoluut aantal lymfocyten $< 0,2 \times 10^9/l$.

Start van de behandeling met fingolimod dient uitgesteld te worden bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat deze is verdwenen.

De effecten van fingolimod op het immuunsysteem kunnen het risico op infecties verhogen, met inbegrip van opportunistische infecties (zie rubriek 4.8). Doeltreffende diagnostische en therapeutische strategieën dienen te worden aangewend bij patiënten met symptomen van infectie tijdens de behandeling. Bij het beoordelen van een patiënt met een vermoedelijke infectie die ernstig kan zijn, dient doorverwijzing naar een arts met ervaring in het behandelen van infecties te worden overwogen. Tijdens behandeling dienen patiënten die fingolimod krijgen voorgelicht te worden om symptomen van infectie direct te melden aan hun arts.

Onderbreking van de behandeling met fingolimod moet worden overwogen als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt en de afweging van de voor- en nadelen zal gemaakt moeten worden vóór het opnieuw starten met de behandeling.

Eliminatie van fingolimod na stopzetting van de behandeling kan tot twee maanden duren en gedurende deze periode dient men daarom waakzaam te blijven op infecties. Patiënten dienen voorgelicht te worden om symptomen van infectie te melden tot 2 maanden na stopzetting van fingolimod.

Herpes virus infectie

Ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen van encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door herpessimplex- en varicella-zostervirussen zijn op elk moment tijdens de behandeling met fingolimod opgetreden. Als herpes encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis optreden, moet fingolimod worden stopgezet en moet een geschikte behandeling voor de desbetreffende infectie worden toegediend.

Voorafgaand aan de behandeling met fingolimod dienen patiënten te worden beoordeeld op hun immuniteit tegen varicella (waterpokken). Het wordt aanbevolen dat patiënten zonder een door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bevestigde voorgeschiedenis van waterpokken of zonder een gedocumenteerde volledige vaccinatie met het varicellavaccin, getest worden op antilichamen tegen het varicella-zostervirus (VZV) vóór aanvang van de behandeling met fingolimod. Een volledige vaccinatie van antilichaam-negatieve patiënten met het varicellavaccin wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met fingolimod (zie rubriek 4.8). Aanvang van de behandeling met fingolimod dient 1 maand uitgesteld te worden om een volledig effect van de vaccinatie te verzekeren.

Cryptokokkenmeningitis

Gevalen van cryptokokkenmeningitis (een schimmelinfectie), soms fataal, zijn gemeld in de postmarketingsetting na ongeveer 2-3 jaar behandeling; een exact verband met de behandelingsduur is echter niet bekend (zie rubriek 4.8). Patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij cryptokokkenmeningitis (bijv. hoofdpijn vergezeld van mentale veranderingen zoals verwarring, hallucinaties en/of persoonlijkheidsveranderingen) moeten onmiddellijk diagnostisch worden onderzocht. Als cryptokokkenmeningitis wordt vastgesteld, moet fingolimod gestaakt worden en gepaste behandeling opgestart worden. Een multidisciplinair consult (d.w.z. een specialist op het gebied van infectieziekten) moet worden verricht indien het herstarten met fingolimod gerechtvaardigd is.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is gemeld tijdens de behandeling met fingolimod sinds de goedkeuring van de handelsvergunning (zie rubriek 4.8). PML is een opportunistische infectie veroorzaakt door het John Cunningham virus (JCV) die fataal kan zijn of kan leiden tot ernstige invaliditeit. Gevalen van PML zijn voorgekomen na ongeveer 2-3 jaar behandeling met een monotherapie zonder voorgaande blootstelling aan natalizumab. Hoewel het geschatte risico toeneemt met de cumulatieve blootstelling in de loop van de tijd, is een exact verband met de behandelingsduur niet bekend. Daarnaast zijn er PML-gevallen voorgekomen bij patiënten die eerder behandeld werden met natalizumab, waarvan bekend is dat er een verband is met PML. PML kan alleen voorkomen in de aanwezigheid van een JCV-infectie. Als onderzoek naar JCV wordt gedaan, moet in overweging worden genomen dat de invloed van lymfopenie op de nauwkeurigheid van anti-JCV antilichaamonderzoek niet is bestudeerd bij patiënten die behandeld werden met fingolimod. Verder moet worden opgemerkt dat een negatief anti-JCV antilichaamonderzoek de mogelijkheid op een daaropvolgende JCV-infectie niet uitsluit. Voordat de behandeling met fingolimod wordt gestart moet er een MRI van de uitgangssituatie beschikbaar zijn (meestal binnen 3 maanden) als referentie. MRI-bevindingen kunnen duidelijk zijn voor de klinische tekenen en symptomen. Tijdens routine MRI-onderzoek (in overeenkomst met nationale en lokale aanbevelingen) moeten artsen letten op PML-suggestieve laesies. Een MRI-scan kan worden overwogen als onderdeel van een verhoogde waakzaamheid bij patiënten met een verhoogd risico op PML. Gevalen van asymptomatische PML gebaseerd op MRI-bevindingen en positieve JCV DNA in het cerebrospinaal vocht werden gemeld bij patiënten behandeld met fingolimod. Als er verdenking is op PML, dan moet er direct een MRI worden gemaakt om de diagnose te kunnen stellen en de behandeling met fingolimod dient te worden gestopt totdat PML is uitgesloten.

Humaanpapillomavirus-infectie

Humaanpapillomavirus- (HPV-)infectie, waaronder papilloma, dysplasie, wratten en aan HPV gerelateerde kanker, is gemeld tijdens de behandeling met fingolimod in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.8). Vanwege de immunosuppressieve eigenschappen van fingolimod dient vaccinatie tegen HPV overwogen te worden voorafgaand aan de start van de behandeling met fingolimod, rekening houdend met vaccinatie aanbevelingen. Controle op kanker, inclusief Pap-test, wordt aanbevolen volgens de zorgstandaard.

Macula-oedeem

Macula-oedeem met of zonder visuele symptomen is gemeld bij 0,5% van de patiënten die met 0,5 mg fingolimod behandeld werden; dit trad meestal op in de eerste 3-4 maanden van de behandeling (zie rubriek 4.8). Daarom wordt 3-4 maanden na de start van de behandeling een oogheelkundig onderzoek aanbevolen. Onderzoek van de oogfundus, inclusief macula, dient te worden verricht wanneer patiënten visusstoornissen rapporteren gedurende de behandeling.

Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis en patiënten met diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Fingolimod is niet onderzocht bij multiple sclerose patiënten met bijkomend diabetes mellitus. Multiple sclerose patiënten met diabetes mellitus of een voorgeschiedenis van uveïtis worden aangeraden een oogheelkundig onderzoek te ondergaan vóór aanvang van de behandeling en daarna vervolgonderzoeken te krijgen tijdens de behandeling.

Voortzetting van de behandeling bij patiënten met macula-oedeem is niet onderzocht. Het wordt aanbevolen de behandeling met fingolimod te staken als een patiënt macula-oedeem ontwikkelt. Bij de beslissing om de behandeling al dan niet te herstarten na het verdwijnen van de macula-oedeem, dienen de mogelijke voor- en nadelen voor de individuele patiënt meegewogen te worden.

Leverschade

Verhoging van leverenzymen, in het bijzonder van alanine-aminotransferase (ALT), maar ook van gammaglutamyltransferase (GGT) en aspartaattransaminase (AST), is gemeld bij multiple sclerose patiënten behandeld met fingolimod. Er zijn ook enkele gevallen gemeld van acuut leverfalen waarbij levertransplantatie nodig was en gevallen van klinisch significante leverschade. Tekenen van leverschade, waaronder duidelijk verhoogde leverenzymen in het serum en verhoogd totaal bilirubine, traden al tien dagen na de eerste dosis op en zijn ook gemeld na langdurig gebruik. In klinische studies traden verhogingen van ALT op van 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) of groter bij 8,0% van de volwassen patiënten die met 0,5 mg fingolimod werden behandeld in vergelijking met 1,9% van de patiënten op placebo. Verhogingen van 5-maal de ULN traden op bij 1,8% van de patiënten op fingolimod en bij 0,9% van de patiënten op placebo. In klinische studies werd fingolimod gestaakt als de verhoging groter was dan 5-maal de ULN. Bij enkele patiënten trad opnieuw een verhoging van de levertransaminases op bij hernieuwde blootstelling, wat een verband met fingolimod ondersteunt. In klinische studies traden transaminaseverhogingen op enig moment op gedurende de behandeling, hoewel het merendeel optrad gedurende de eerste 12 maanden. Serumtransaminasewaarden keerden terug naar normaalwaarden binnen ongeveer 2 maanden na stopzetting van fingolimod.

Fingolimod is niet onderzocht bij patiënten met reeds bestaande ernstige leverschade (Child-Pugh klasse C) en dient niet te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

In verband met de immunosuppressieve eigenschappen van fingolimod dient het starten van de behandeling uitgesteld te worden bij patiënten met actieve virale hepatitis totdat deze is verdwenen.

Recente (d.w.z. binnen de laatste 6 maanden) transaminase- en bilirubinewaarden dienen beschikbaar te zijn voor het starten van de behandeling. In afwezigheid van klinische symptomen moeten de levertransaminasen en serumbilirubine worden gecontroleerd op maand 1, 3, 6, 9 en 12 van de therapie en daarna periodiek tot 2 maanden na stopzetting van fingolimod. Als de levertransaminasen groter zijn dan 3-maal maar minder dan 5-maal de ULN zonder verhoging van het serumbilirubine,

moet bij afwezigheid van klinische symptomen vaker een controle worden uitgevoerd, waaronder een serumbilirubine- en alkalische fosfatase (AF)-meting om te bepalen of verdere verhogingen optreden en om te achterhalen of er een alternatieve oorzaak van de leverfunctiestoornis aanwezig is. Als de levertransaminasen minstens 5-maal de ULN of minstens 3-maal de ULN zijn, geassocieerd met een verhoging van serumbilirubine, moet fingolimod worden stopgezet. De levercontrole moet worden voortgezet. Als de serumwaarden weer zijn genormaliseerd (inclusief als een alternatieve oorzaak van de leverfunctiestoornis wordt ontdekt), kan fingolimod opnieuw worden gestart op basis van een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's voor de patiënt.

Bij patiënten die symptomen ontwikkelen die duiden op een gestoorde leverfunctie, zoals onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexie of geelzucht en/of donkere urine, dienen de leverenzymen en bilirubine onmiddellijk gecontroleerd te worden en de behandeling gestaakt te worden als aanzienlijke leverschade wordt bevestigd. De behandeling mag niet worden hervat tenzij een aannemelijke alternatieve oorzaak voor de tekenen en symptomen van leverschade kan worden vastgesteld.

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn om vast te stellen dat patiënten met een reeds bestaande leveraandoening een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van verhoogde leverfunctietesten bij gebruik van fingolimod, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van fingolimod bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante leveraandoening.

Effecten op de bloeddruk

Patiënten met hypertensie die niet onder controle is met medicatie, waren uitgesloten van deelname aan pre-marketing klinische studies. Speciale zorg is geboden als patiënten met ongecontroleerde hypertensie worden behandeld met fingolimod.

In klinische studies voor MS hadden patiënten, die behandeld werden met 0,5 mg fingolimod, een gemiddelde toename van ongeveer 3 mmHg in systolische bloeddruk en ongeveer 1 mmHg in diastolische bloeddruk, voor het eerst waargenomen ongeveer 1 maand na aanvang van de behandeling en persistent bij aanhoudende behandeling. In de twee jaar durende placebogecontroleerde studie werd hypertensie bij 6,5% van de patiënten op 0,5 mg fingolimod gerapporteerd als bijwerking en bij 3,3% van de patiënten op placebo. Daarom dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met fingolimod.

Respiratoire effecten

Kleine dosisafhankelijke afnames van de waardes van het forced expiratory volume (FEV₁) en de diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) werden waargenomen bij fingolimod-behandeling, in maand 1, waarna deze stabiel bleven. Fingolimod dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige respiratoire aandoeningen, pulmonale fibrose en chronische obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 4.8).

Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom

Zeldzame gevallen van posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) zijn gemeld bij de 0,5 mg dosering in klinische studies en in de postmarketing setting (zie rubriek 4.8). Gemelde klachten omvatten het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, misselijkheid, braken, veranderde geestelijke gesteldheid, visuele stoornissen en toevallen. Klachten van PRES zijn gewoonlijk reversibel, maar kunnen zich ontwikkelen tot een ischemische beroerte of hersenbloeding. Vertraging in diagnose en behandeling kan leiden tot blijvende neurologische restverschijnselen. Als PRES wordt vermoed, moet fingolimod worden gestaakt.

Eerdere behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Er zijn geen studies uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van fingolimod te evalueren bij het overschakelen van patiënten van behandeling met teriflunomide, dimethylfumaraat of alemtuzumab op

fingolimod. Bij het overschakelen van patiënten van een andere ziektemodificerende behandeling op fingolimod, moet rekening worden gehouden met de eliminatiehalfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om een additief immuueffect te voorkomen en tegelijkertijd het risico van ziektereactivering te minimaliseren. Een CBC wordt aanbevolen voorafgaand aan de start van fingolimod, om ervoor te zorgen dat de immuunsysteemeffecten van de eerdere therapie (d.w.z. cytopenie) zijn verdwenen.

Normaal gesproken kan fingolimod direct gestart worden na het stopzetten van interferon of glatirameeracetaat.

Voor dimethylfumaraat moet de wash-outperiode voldoende zijn om de CBC te laten herstellen voordat de behandeling met fingolimod wordt gestart.

Vanwege de lange eliminatiehalfwaardetijd van natalizumab, duurt de eliminatie normaal gesproken tot 2-3 maanden na stopzetten. Teriflunomide wordt ook traag uit het plasma geëlimineerd. Zonder een versnelde eliminatieprocedure kan de klaring van teriflunomide uit het plasma van enkele maanden tot 2 jaar duren. Een versnelde eliminatieprocedure, zoals omschreven in de samenvatting van de productkenmerken van teriflunomide, wordt aanbevolen, of als alternatief, mag de wash-outperiode niet korter zijn dan 3,5 maand. Voorzichtigheid met betrekking tot mogelijk gelijktijdige immuueffecten is nodig bij het overschakelen van patiënten van natalizumab of teriflunomide op fingolimod.

Alemtuzumab heeft diepgaande en langdurige immunosuppressieve effecten. Aangezien de werkelijke duur van deze effecten onbekend is, wordt starten van de behandeling met fingolimod na alemtuzumab niet aanbevolen, tenzij de voordelen van een dergelijke behandeling duidelijk opwegen tegen de risico's voor de individuele patiënt.

Een besluit tot langdurige, gelijktijdige behandeling met corticosteroïden moet na zorgvuldige overweging worden genomen.

Gelijktijdige toediening met krachtige CYP450-inductoren

De combinatie van fingolimod met krachtige CYP450-inductoren dient met voorzichtigheid te worden gebruikt. Gelijktijdige toediening met sint-janskruid wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Maligniteiten

Huidmaligniteiten

Basaalcelcarcinoom (BCC) en andere huidtumoren, waaronder maligne melanoom, plaveiselcelcarcinoom, Kaposi-sarcoom en Merkelcel-carcinoom, zijn gemeld bij patiënten die fingolimod kregen (zie rubriek 4.8). Waakzaamheid voor huidlaesies is geboden en een medische beoordeling van de huid wordt aanbevolen bij aanvang en vervolgens elke 6 tot 12 maanden, rekening houdend met het klinisch oordeel. De patiënten moet worden doorverwezen naar een dermatoloog bij het ontdekken van verdachte laesies.

Vanwege het potentiële risico van kwaadaardige huidtumoren, moeten patiënten die behandeld worden met fingolimod worden gewaarschuwd om zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten moeten geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

Lymfomen

Er zijn gevallen geweest van lymfoom in klinische onderzoeken en in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.8). De gemelde gevallen waren heterogeen van aard, voornamelijk non-Hodgkin-lymfoom, inclusief B-cel- en T-cel-lymfomen. Gevallen van huid T-cellymfoom (mycosis fungoides) zijn waargenomen. Een fataal geval van Epstein-Barr-virus (EBV)-positief B-cellymfoom is ook waargenomen. Als lymfoom wordt vermoed, moet de behandeling worden stopgezet.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege het risico voor de foetus is fingolimod gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór aanvang van de behandeling worden geïnformeerd over dit risico voor de foetus en een negatieve zwangerschapstestresultaat hebben. Zij moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubrieken 4.3 en 4.6 en de informatie in het Arseninformatiepakket).

Tumefactieve laesies

Zeldzame gevallen van tumefactieve laesies geassocieerd met een MS exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) werden gerapporteerd in de postmarketingsetting. In geval van ernstige terugvallen dient een MRI-onderzoek uitgevoerd te worden om tumefactieve laesies uit te sluiten. Stopzetting van de behandeling moet door de arts overwogen worden op een 'case-by-case'-basis, waarbij rekening gehouden moet worden met de individuele voordelen en risico's.

Terugkeer van ziekteactiviteit (rebound) na stopzetting van fingolimod

In de post-marketing setting zijn ernstige exacerbaties van de ziekte zelden waargenomen bij sommige patiënten die gestopt zijn met fingolimod. In de meeste gevallen werd dit waargenomen binnen 12 weken na het stoppen met fingolimod, maar het is ook gemeld tot 24 weken na stopzetting van fingolimod. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het stoppen van de behandeling met fingolimod. Indien stopzetting van fingolimod noodzakelijk wordt geacht, dient de mogelijkheid van opnieuw optreden van extreem hoge ziekteactiviteit overwogen te worden en dienen patiënten gecontroleerd te worden op relevante klachten en symptomen. Waar nodig, dient een geschikte behandeling te worden gestart (zie 'Stoppen van de behandeling' hieronder).

Stoppen van de behandeling

Als een besluit wordt gemaakt om de behandeling met fingolimod te stoppen dan is een interval van 6 weken zonder therapie nodig, gebaseerd op de halfwaardetijd, om fingolimod uit de circulatie te zuiveren (zie rubriek 5.2). Het lymfocytenaantal keert bij de meeste patiënten geleidelijk terug naar het normale bereik binnen 1-2 maanden na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 5.1), hoewel volledig herstel bij sommige patiënten aanzienlijk langer kan duren. Het starten van andere behandelingen tijdens deze periode zal leiden tot gelijktijdige blootstelling aan fingolimod. Gebruik van immunosuppressiva binnen korte tijd na de stopzetting van fingolimod kan resulteren in een versterking van de immunosuppressieve werking en voorzichtigheid is daarom geboden.

Voorzichtigheid is ook geboden bij het stoppen van de behandeling met fingolimod vanwege het risico op een rebound (zie 'Terugkeer van ziekteactiviteit (rebound) na stopzetting van fingolimod' hierboven). Indien stopzetting van fingolimod noodzakelijk wordt geacht, dienen patiënten gedurende deze periode gecontroleerd te worden op relevante symptomen van een mogelijke rebound.

Interferentie met serologische testen

Aangezien fingolimod het aantal bloedlymfocyten vermindert door herdistributie in secundaire lymfoïde organen, kunnen perifere bloedlymfocytenaantallen niet gebruikt worden om de status van de lymfocyten-subsets te evalueren van een patiënt die behandeld is met fingolimod. Laboratoriumtesten waarvoor circulerende mononucleaire cellen nodig zijn, vereisen grotere bloedvolumes vanwege afname van het aantal circulerende lymfocyten.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van pediatrische patiënten is vergelijkbaar met dat van volwassenen en daarom gelden de waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor volwassenen ook voor pediatrische patiënten.

In het bijzonder moet het volgende worden opgemerkt bij het voorschrijven van fingolimod aan pediatrische patiënten:

- Voorzorgsmaatregelen moeten worden gevolgd op het moment van de eerste dosis (zie ‘Bradyaritmie’ hierboven). Dezelfde voorzorgsmaatregelen als voor de eerste dosis worden aanbevolen wanneer patiënten overschakelen van de 0,25 mg op de 0,5 mg dagelijkse dosering.
- In de gecontroleerde pediatrische studie D2311 zijn gevallen van toevallen, angst, depressieve gemoedstoestand en depressie gemeld met een hogere incidentie bij patiënten die met fingolimod werden behandeld vergeleken met patiënten die met interferon bèta-1a werden behandeld. Voorzichtigheid is geboden in deze subgroep patiënten (zie ‘Pediatrische patiënten’ in rubriek 4.8).
- Geïsoleerde milde bilirubineverhogingen zijn waargenomen bij pediatrische patiënten met fingolimod.
- Het wordt aanbevolen dat pediatrische patiënten alle vaccinaties voltooien in overeenstemming met de huidige vaccinatierichtlijnen alvorens de fingolimod behandeling wordt gestart (zie ‘Infecties’ hierboven).
- Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar bij kinderen van 10 tot 12 jaar oud, die minder dan 40 kg wegen, of die in Tanner-stadium < 2 zitten (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Voorzichtigheid is geboden in deze subgroepen vanwege de zeer beperkte kennis die beschikbaar is uit de klinische studie.
- Er zijn geen gegevens over lange-termijnveiligheid bij pediatrische patiënten beschikbaar.

Hulpstoffen met bekend effect

Fingolimod Devatis 0,5 mg harde capsules bevat de azokleurstoffen tartrazine (E102) en Zonnegeel FCF (E110) die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen

Antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen dienen niet gelijktijdig toegediend te worden vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer patiënten overgezet worden van langwerkende therapieën met immunosuppressieve effecten, zoals natalizumab, teriflunomide of mitoxantron (zie rubriek 4.4). Tijdens klinische studies voor multiple sclerose was de gelijktijdige behandeling van exacerbaties met een korte kuurende corticosteroïdkuur niet geassocieerd met een toename van het aantal infecties.

Vaccinatie

Tijdens en tot twee maanden na behandeling met fingolimod kan vaccinatie minder effectief zijn. Het gebruik van levend verzwakte vaccins kan een risico op infecties opleveren en dient daarom vermeden te worden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Bradycardie-inducerende middelen

Fingolimod is onderzocht in combinatie met atenolol en diltiazem. Wanneer fingolimod samen met atenolol werd gebruikt in een geneesmiddeleninteractiestudie bij volwassen vrijwilligers, trad bij aanvang van de fingolimod behandeling een additionele daling van de hartslag op met 15%, een effect dat niet werd gezien bij diltiazem. Behandeling met fingolimod dient niet te worden gestart bij

patiënten die bètablokkers gebruiken of andere middelen die de hartslag kunnen verlagen, zoals klasse Ia en III antiaritmica, calciumkanaalblokkers (zoals verapamil of diltiazem), ivabradine, digoxine, cholinesteraseremmers of pilocarpine vanwege het mogelijk additieve effect op de hartslag (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als behandeling met fingolimod bij deze patiënten wordt overwogen, dient advies van een cardioloog te worden gezocht betreffende de overschakeling op geneesmiddelen die de hartslag niet verlagen of een geschikte monitoring bij start van de behandeling, verlengde monitoring gedurende ten minste de nacht wordt aanbevolen, indien de hartslagverlagende medicatie niet kan worden gestopt.

Farmacokinetische interacties van andere middelen met fingolimod

Fingolimod wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP4F2. Andere enzymen zoals CYP3A4 kunnen ook bijdragen aan het metabolisme, met name in het geval van sterke inductie van CYP3A4. Er wordt verondersteld dat krachtige remmers van transporteiwitten de beschikbaarheid van fingolimod niet beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van fingolimod met ketoconazol resulteerde in een 1,7-voudige toename in fingolimod- en fingolimodfosfaatblootstelling (AUC) door remming van CYP4F2. Voorzichtigheid is geboden met middelen, die CYP3A4 kunnen remmen (proteaseremmers, azol-antischimmelmiddelen, sommige macroliden zoals claritromycine of telitromycine).

Gelijktijdige toediening van carbamazepine 600 mg tweemaal daags bij steady-state en een enkele dosis van fingolimod 2 mg verminderde de AUC van fingolimod en zijn metaboliet met ongeveer 40%. Andere sterke CYP3A4-enzyminductoren, bijvoorbeeld rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, efavirenz en sint-janskruid, kunnen de AUC van fingolimod en zijn metaboliet ten minste in dezelfde mate verminderen. Omdat dit de werkzaamheid mogelijk kan hinderen, moet gelijktijdige toediening met voorzichtigheid worden gebruikt. Gelijktijdige toediening met sint-janskruid wordt echter niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties van fingolimod met andere middelen

Het is onwaarschijnlijk dat fingolimod een interactie aangaat met middelen, die hoofdzakelijk geklaard worden door de CYP450-enzymen of door substraten van de belangrijkste transporteiwitten.

Gelijktijdige toediening van fingolimod met ciclosporine veroorzaakte geen verandering in de ciclosporine of fingolimod blootstelling. Daarom wordt verondersteld dat fingolimod niet de farmacokinetiek verandert van geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn.

Gelijktijdige toediening van fingolimod met orale anticonceptiemiddelen (ethinylestradiol en levonorgestrel) veroorzaakte geen verandering in de blootstelling aan de orale anticonceptiemiddelen. Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met orale anticonceptiemiddelen die andere progestagenen bevatten, er wordt echter geen effect van fingolimod op hun blootstelling verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie in vrouwen

Fingolimod is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3). Daarom moet vóór aanvang van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden een negatief zwangerschapstestresultaat beschikbaar zijn en moeten ze voorgelicht worden over het ernstige risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na stopzetting van fingolimod, aangezien het ongeveer 2 maanden duurt om fingolimod uit het lichaam te elimineren na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Specifieke maatregelen zijn ook opgenomen in het Arseninformatiepakket. Deze maatregelen moeten worden toegepast voordat fingolimod wordt voorgeschreven aan vrouwelijke patiënten en tijdens de behandeling.

Wanneer de fingolimod behandeling wordt gestopt voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijke terugkeer van ziekteactiviteit (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Op basis van de ervaringen bij de mens suggereren post-marketinggegevens dat het gebruik van fingolimod tijdens de zwangerschap gepaard gaat met tweemaal verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen, vergeleken met het percentage dat werd waargenomen bij de algehele populatie (2-3 %; EUROCAT).

De volgende ernstige misvormingen werden het meest gemeld:

- Congenitale hartaandoeningen zoals atrium- en ventrikelseptumdefecten, tetralogie van Fallot
- Nierafwijkingen
- Skeletspierstelselafwijkingen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van fingolimod op de bevalling en de geboorte.

Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken, inclusief verlies van de foetus en orgaandefecten, in het bijzonder persisterende truncus arteriosus en ventriculair septumdefect (zie rubriek 5.3). Verder is bekend dat de receptor waarop fingolimod aangrijpt (sfingosine 1-fosfaat-receptor) betrokken is bij vaatvorming tijdens de embryogenese.

Fingolimod is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Fingolimod dient 2 maanden vóór het plannen van een zwangerschap te worden gestopt (zie rubriek 4.4). Indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling, moet fingolimod worden gestaakt. Medisch advies dient te worden gegeven met betrekking tot het risico van schadelijke effecten voor de foetus geassocieerd met de behandeling en echografische onderzoeken dienen te worden uitgevoerd.

Borstvoeding

Fingolimod wordt uitgescheiden in de melk van behandelde dieren tijdens de lactatie (zie rubriek 5.3). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen van fingolimod bij zuigelingen mogen vrouwen die behandeld worden met fingolimod geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit preklinisch onderzoek wijzen niet op een verband tussen fingolimod en een verhoogd risico op een verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fingolimod heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Echter, incidenteel kan duizeligheid of slaperigheid optreden wanneer de behandeling wordt gestart. Bij aanvang van Fingolimod Devatis wordt aanbevolen patiënten te observeren voor een periode van 6 uur (zie rubriek 4.4, Bradyaritmie).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 10\%$) bij de dosis van 0,5 mg waren hoofdpijn (24,5%), verhoogde leverenzymen (15,2%), diarree (12,6%), hoesten (12,3%), influenza (11,4%), sinusitis (10,9%) en rugpijn (10,0%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en zijn afgeleid van postmarketingervaring via spontane meldingen of gevallen uit de literatuur, worden hieronder weergegeven. De frequenties zijn gedefinieerd volgens de volgende overeenkomst: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Influenza Sinusitis
Vaak	Herpesvirusinfecties Bronchitis Tinea versicolor
Soms	Pneumonie
Niet bekend	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)** Cryptokokkeninfecties**
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak	Basaalcelcarcinoom
Soms	Maligne melanoom****
Zelden	Lymfoom*** Plaveiselcelcarcinoom****
Zeer zelden	Kaposi-sarcoom****
Niet bekend	Merkelcel-carcinoom***
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Lymfopenie Leukopenie
Soms	Thrombocytopenie
Niet bekend	Auto-immuunhemolytische anemie*** Perifeer oedeem***
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Overgevoelighedsreacties, waaronder uitslag, urticaria en angio-oedeem bij aanvang van de behandeling***
Psychische stoornissen	
Vaak	Depressie
Soms	Depressieve stemming
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid Migraine
Soms	Convulsie
Zelden	Posterieur reversibel encefalopahtie-syndroom (PRES)*
Niet bekend	Ernstige exacerbatie van de ziekte na stopzetting van fingolimod***
Oogaandoeningen	
Vaak	Wazig gezichtsvermogen
Soms	Macula-oedeem
Hartaandoeningen	
Vaak	Bradycardie Atrioventriculair blok

Zeer zelden	T-golf inversie***
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Hoesten
Vaak	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Diarree
Soms	Misselijkheid***
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Acuut leverfalen***
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Eczeem Alopecia Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Rugpijn
Vaak	Myalgie Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen	
Vaak	Asthenie
Onderzoeken	
Zeer vaak	Verhoogde leverenzymen (verhoogd alaninetransaminase, gammaglutamyltransferase, aspartaattransaminase)
Vaak	Gewichtsafname*** Verhoogde bloedtriglyceriden
Soms	Verminderd aantal neutrofielen
* De frequentie categorie werd gebaseerd op een geschatte blootstelling van ongeveer 10.000 patiënten aan fingolimod in alle klinische studies.	
** PML en cryptokokkeninfecties (inclusief gevallen van cryptokokkenmeningitis) zijn gemeld in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.4).	
*** Bijwerkingen uit spontane meldingen en literatuur	
**** De frequentie categorie en risicobeoordeling zijn gebaseerd op een geschatte blootstelling van meer dan 24.000 patiënten aan fingolimod 0,5 mg in alle klinische studies.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In multiple sclerose klinische studies was het algehele percentage infecties (65,1%) bij de 0,5 mg dosering vergelijkbaar met placebo. Echter lage luchtweginfecties, voornamelijk bronchitis en in mindere mate herpesinfectie en pneumonie, kwamen vaker voor bij de met fingolimod behandelde patiënten.

Sommige gevallen van gedissemineerde herpesinfectie, waaronder fatale gevallen, zijn zelfs gemeld bij de 0,5 mg dosering.

In de postmarketingsetting zijn gevallen van infecties gemeld, soms fataal, met opportunistische pathogenen, zoals virussen (bijv. varicella-zostervirus [VZV], John Cunningham-virus [JCV] dat Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie veroorzaakt, herpessimplexvirus [HSV]), schimmels (bijv. cryptokokken zoals cryptokokkenmeningitis) of bacteriën (bijv. atypische mycobacterium) (zie rubriek 4.4).

Humaanpapillomavirus- (HPV-)infectie, waaronder papilloma, dysplasie, wratten en aan HPV-gerelateerde kanker, is gemeld tijdens de behandeling met fingolimod in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.4). Vanwege de immunosuppressieve eigenschappen van fingolimod dient vaccinatie tegen HPV overwogen te worden voorafgaand aan de start van de behandeling met fingolimod, rekening

houdend met aanbevelingen voor vaccinatie. Controle op kanker, inclusief Pap-test, wordt aanbevolen volgens de standaardbehandeling.

Macula-oedeem

In multiple sclerose klinische studies kwam macula-oedeem voor bij 0,5% van de patiënten, behandeld met de aanbevolen dosering van 0,5 mg en bij 1,1% van de patiënten, behandeld met de hogere dosering van 1,25 mg. Het merendeel van de gevallen trad op in de eerste 3-4 maanden van de behandeling. Enkele patiënten vertoonden wazig gezichtsvermogen of verminderd scherpzien, maar anderen waren asymptomatisch en gediagnosticeerd bij routinematig oogheelkundig onderzoek. In het algemeen verbeterde of verdween het macula-oedeem spontaan na stopzetting van de behandeling. Het risico op herhaling na hernieuwde blootstelling is niet onderzocht.

De incidentie van macula-oedeem is verhoogd bij multiple sclerose patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis (17% met een voorgeschiedenis van uveïtis vs. 0,6% zonder een voorgeschiedenis van uveïtis). Fingolimod is niet onderzocht bij multiple sclerose patiënten met diabetes mellitus, een aandoening die geassocieerd wordt met een verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.4). In klinische studies bij niertransplantatie, waarin patiënten met diabetes mellitus waren geïncludeerd, resulteerde behandeling met 2,5 mg en 5 mg fingolimod in een 2-voudige toename van de incidentie van macula-oedeem.

Bradycardie

Het initiëren van de behandeling resulteert in een tijdelijke verlaging van de hartslag en kan tevens in verband worden gebracht met vertragingen van de atrioventriculaire geleiding. In multiple sclerose klinische studies werd de maximale afname van de hartslag binnen 6 uur na aanvang van de behandeling waargenomen, met afnames in gemiddelde hartslag van 12-13 slagen per minuut bij 0,5 mg fingolimod. Een hartslag onder de 40 slagen per minuut bij volwassenen en onder de 50 slagen per minuut bij pediatrische patiënten werd zelden waargenomen bij patiënten op 0,5 mg fingolimod. De gemiddelde hartslag keerde terug richting de uitgangswaarde binnen 1 maand van chronische behandeling. De bradycardie was over het algemeen asymptomatisch, maar enkele patiënten ondervonden lichte tot matige symptomen, waaronder hypotensie, duizeligheid, vermoeidheid en/of palpitaties, die binnen de eerste 24 uur na aanvang van de behandeling verdwenen (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

In multiple sclerose klinische studies werd een eerstegraads atrioventriculair blok (verlengd PR-interval op ECG) waargenomen na initiatie van de behandeling bij volwassen en pediatrische patiënten. In de klinische studies bij volwassenen kwam het voor bij 4,7% van de patiënten op 0,5 mg fingolimod, bij 2,8% van de patiënten op intramusculair interferon bèta-1a en bij 1,6% van de patiënten op placebo. Tweedegraads atrioventriculair blok werd waargenomen bij minder dan 0,2% van de volwassen patiënten op 0,5 mg fingolimod. In de postmarketingsetting zijn geïsoleerde meldingen waargenomen van voorbijgaande, spontaan verdwijnende, complete AV-blok tijdens de zes uur durende monitoringsperiode volgend op de eerste dosis van fingolimod. De patiënten herstelden spontaan. De geleidingsstoornissen, waargenomen in zowel klinische studies als postmarketing, waren meestal tijdelijk, asymptomatisch en verdwenen binnen de eerste 24 uur na aanvang van de behandeling. Hoewel de meeste patiënten geen medische interventie nodig hadden, kreeg één patiënt op 0,5 mg fingolimod isoprenaline toegediend voor asymptomatische tweedegraads Mobitz-I atrioventriculair blok.

In de postmarketingsetting hebben geïsoleerde, later optredende voorvallen, inclusief voorbijgaande asystolie en onverklaarbaar overlijden, plaatsgevonden binnen 24 uur na de eerste dosis. Deze gevallen zijn onduidelijk als gevolg van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen en/of reeds bestaande ziekte. De relatie van dergelijke gevallen met fingolimod is onzeker.

Bloeddruk

In multiple sclerose klinische studies werd 0,5 mg fingolimod in verband gebracht met een gemiddelde toename van ongeveer 3 mmHg in systolische druk en ongeveer 1 mmHg in diastolische druk, welke zich ongeveer 1 maand na aanvang van de behandeling manifesteerde. Deze toename

hield aan bij voortgezette behandeling. Hypertensie werd gerapporteerd bij 6,5% van de patiënten op 0,5 mg fingolimod en bij 3,3% van de patiënten op placebo. In de postmarketingsetting zijn er gevallen van hypertensie gemeld binnen de eerste maand na start van de behandeling en op de eerste dag van de behandeling waarbij behandeling met bloeddrukverlagende middelen of stopzetting van fingolimod nodig kan zijn (zie ook rubriek 4.4, Effecten op de bloeddruk).

Leverfunctie

Verhoogde leverenzymen zijn gemeld bij volwassen en pediatrie multiple sclerose patiënten behandeld met fingolimod. In klinische studies ervaren respectievelijk 8,0% en 1,8% van de volwassen patiënten behandeld met 0,5 mg fingolimod asymptomatisch verhoogde ALT-serumwaarden van $\geq 3x$ ULN (bovengrens van de normaalwaarde) en $\geq 5x$ ULN. Herhaling van verhoogde levertransaminases is bij enkele patiënten opgetreden bij hernieuwde blootstelling, wat duidt op een verband met het geneesmiddel. In klinische studies traden transaminaseverhogingen op enig moment op gedurende de behandeling, hoewel het merendeel optrad binnen de eerste 12 maanden. ALT-waarden normaliseerden binnen ongeveer 2 maanden na stopzetting van de behandeling. In een klein aantal patiënten (N = 10 op 1,25 mg, N = 2 op 0,5 mg), bij wie ALT verhogingen $\geq 5x$ ULN optrad en die de fingolimod-behandeling voortzette, normaliseerde de ALT-waarden binnen ongeveer 5 maanden (zie ook rubriek 4.4, Leverfunctie).

Zenuwstelselaandoeningen

In klinische studies, traden er zeldzame gevallen van zenuwstelselaandoeningen op bij patiënten behandeld met hogere doses fingolimod (1,25 of 5,0 mg) waaronder ischemische en hemorragische beroertes en atypische neurologische aandoeningen, zoals acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM)-achtige verschijnselen.

Gezamenlijk met convulsies, waaronder status epilepticus, zijn gemeld bij het gebruik van fingolimod in klinische studies en in de postmarketingsetting.

Bloedvataandoeningen

Zeldzame gevallen van perifere arteriële occlusieve ziekte traden op bij patiënten behandeld met fingolimod bij hogere doseringen (1,25 mg).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Kleine dosisafhankelijke afnames van de waarden van het forced expiratory volume (FEV₁) en de diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) werden waargenomen bij fingolimod-behandeling in maand 1, waarna deze stabiel bleven. In maand 24 was de vermindering ten opzichte van normaalwaarden in percentage van voorspelde FEV₁ 2,7% voor 0,5 mg fingolimod en 1,2% voor placebo, een verschil dat verdween na stopzetting van de behandeling. Voor de DLCO waren de verminderingen in maand 24 3,3% voor 0,5 mg fingolimod en 2,7% voor placebo (zie ook rubriek 4.4, Respiratoire effecten).

Lymfomen

Er zijn gevallen geweest van lymfoom van verschillende diversiteiten, in zowel klinische studies als in de postmarketingsetting, inclusief een fataal geval van Epstein-Barr virus (EBV)-positief B-cellymfoom. De incidentie van gevallen van non-Hodgkin-lymfoom (B-cel en T-cel) was hoger in de klinische studies dan verwacht in de algehele populatie. Een aantal gevallen van T-cellymfoom zijn ook gemeld in de postmarketingsetting, waaronder gevallen van cutaan T-cellymfoom (mycosis fungoides) (zie ook rubriek 4.4, Maligniteiten).

Hemofagocytair syndroom

Zeer zeldzame gevallen van hemofagocytair syndroom (HPS) met fatale afloop zijn gemeld bij patiënten behandeld met fingolimod in de context van een infectie. HPS is een zeldzame aandoening die is beschreven in verband met infecties, immuunsuppressie en diverse auto-immuunziekten.

Pediatrische patiënten

In de gecontroleerde pediatrie studie D2311 (zie rubriek 5.1) was het veiligheidsprofiel van pediatrie patiënten (10 tot 18 jaar) die 0,25 mg of 0,5 mg fingolimod per dag ontvingen over het algemeen vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten. Er werden echter meer neurologische en psychiatrische aandoeningen waargenomen in de studie. Voorzichtigheid is geboden in deze subgroep vanwege de zeer beperkte kennis die beschikbaar is uit de klinische studie.

In de pediatrie studie zijn gevallen van convulsies gemeld bij 5,6% van de patiënten die behandeld werden met fingolimod en bij 0,9% van de patiënten die behandeld werden met interferon bèta-1a.

Het is bekend dat depressie en angst in hogere mate voorkomen bij de MS-populatie. Depressie en angst zijn ook gemeld bij de pediatrie patiënten die behandeld werden met fingolimod.

Geïsoleerde milde bilirubineverhogingen zijn waargenomen bij pediatrie patiënten met fingolimod.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Eenmalige doses tot 80 maal de aanbevolen dosering (0,5 mg) werden goed verdragen door gezonde volwassen vrijwilligers. Bij 40 mg rapporteerden 5 van de 6 personen licht beklemmend of ongemakkelijk gevoel op de borst, wat klinisch overeenkomt met lichte reactiviteit van de luchtwegen.

Fingolimod kan bradycardie veroorzaken bij de start van de behandeling. De daling van de hartslag begint meestal binnen een uur na de eerste dosis, en is het steilst binnen 6 uur. Het negatieve chronotrope effect van fingolimod houdt langer aan dan 6 uur en vermindert geleidelijk gedurende de daaropvolgende dagen van de behandeling (zie rubriek 4.4 voor details). Er zijn meldingen geweest van een trage atrioventriculaire geleiding, met geïsoleerde meldingen van voorbijgaande, spontaan verdwijnende, complete AV-blok (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Als de overdosis voorkomt bij een eerste blootstelling aan fingolimod, is het belangrijk om patiënten te monitoren met een continu (real time) ECG en om het uur meting van de hartslag en bloeddruk, ten minste gedurende de eerste 6 uur (zie rubriek 4.4).

Bovendien, als na 6 uur de hartslag < 45 slagen per minuut is bij volwassenen, < 55 slagen per minuut bij pediatrie patiënten van 12 jaar en ouder, of < 60 slagen per minuut bij pediatrie patiënten van 10 jaar tot 12 jaar, of als het ECG 6 uur na de eerste dosis tweedegraads of hoger AV-blok laat zien, of als het een QTc-interval \geq 500 ms laat zien, dient de monitoring te worden verlengd ten minste gedurende de nacht en tot de bevindingen zijn verdwenen. Het optreden op enig moment van derdegraads AV-blok dient ook te leiden tot een verlengde controle inclusief monitoring gedurende de nacht.

Dialyse noch plasmaferese resulteert in het verwijderen van fingolimod uit het lichaam.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA27

Werkingsmechanisme

Fingolimod is een sfingosine 1-fosfaatreceptor modulator. Fingolimod wordt gemetaboliseerd door sfingosinekinase tot de actieve metaboliet fingolimodfosfaat. Fingolimodfosfaat bindt in lage nanomolaire concentraties aan de sfingosine 1-fosfaat (S1P)-receptortype-1 aanwezig op lymfocyten, en passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière om daar te binden aan de S1P-receptor-1 op de zenuwcellen in het centraal zenuwstelsel (CZS). Door zich als functionele antagonist van S1P-receptor-1 op de lymfocyten te gedragen, blokkeert fingolimodfosfaat het vermogen van lymfocyten om de lymfeknopen te verlaten, wat een herverdeling van lymfocyten veroorzaakt in plaats van een vermindering. Dierstudies hebben aangetoond dat deze herverdeling de infiltratie van pathogene lymfocyten, inclusief pro-inflammatoire Th17-cellen, in het CZS vermindert, waar zij betrokken zouden zijn bij zenuwontsteking en zenuwweefselbeschadiging. Dierstudies en *in vitro* onderzoeken tonen aan dat fingolimod ook invloed kan uitoefenen door middel van interactie met S1P-receptoren op zenuwcellen.

Farmacodynamische effecten

Binnen 4-6 uur na de eerste dosis van 0,5 mg fingolimod, neemt het aantal lymfocyten af tot ongeveer 75% van de uitgangswaarde in perifere bloed. Bij een continue dagelijkse dosering blijft het aantal lymfocyten afnemen gedurende een periode van twee weken, waarbij een minimumaantal van ongeveer 500 cellen/microliter of ongeveer 30% van de normaalwaarde wordt bereikt. Achtien procent van de patiënten bereikten ten minste één keer een minimumaantal onder de 200 cellen/microliter. Lage lymfocytenaantallen blijven gehandhaafd bij langdurige dagelijkse dosering. Het merendeel van de T- en B-lymfocyten verplaatst zich regelmatig door lymfoïde organen en dit zijn de cellen waar fingolimod hoofdzakelijk op aangrijpt. Ongeveer 15-20% van de T-lymfocyten heeft een 'effector memory' fenotype, dit zijn cellen die belangrijk zijn voor de perifere immuunbewaking. Aangezien deze subset van lymfocyten zich gewoonlijk niet verplaatst naar lymfoïde organen, wordt deze niet door fingolimod beïnvloed. Stijgingen van het aantal perifere lymfocyten worden zichtbaar binnen dagen na stoppen van de fingolimod-behandeling en normaalwaarden worden gewoonlijk binnen één tot twee maanden weer bereikt. Langdurig doseren met fingolimod resulteert in een lichte daling van het aantal neutrofielen tot ongeveer 80% van de normaalwaarde. Monocyten worden niet beïnvloed door fingolimod.

Bij initiatie van de behandeling veroorzaakt fingolimod een tijdelijke verlaging van de hartslag en afname in atrioventriculaire geleiding (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De maximale afname van de hartslag wordt waargenomen binnen 6 uur na dosering, waarbij 70% van het negatief chronotroop effect bereikt wordt op de eerste dag. Bij chronische behandeling keert de hartslag binnen één maand terug naar de normaalwaarde. De afname van de hartslag die wordt geïnduceerd door fingolimod kan worden omgekeerd door parenterale doses van atropine of isoprenaline. Er is aangetoond dat inhalatiesalmeterol ook een bescheiden positief chronotroop effect heeft. Bij aanvang van de fingolimod-behandeling treedt een toename van vroegtijdige atriumcontracties op, maar er is geen verhoogd percentage van atriumfibrillatie/flutter of ventriculaire aritmieën of ectopie. Behandeling met fingolimod wordt niet geassocieerd met een afname van de cardiac output. Autonome reacties van het hart, waaronder variatie in hartslag gedurende de dag en reactie op lichaamsbeweging worden door behandeling met fingolimod niet beïnvloed.

S1P4 kon gedeeltelijk bijdragen aan het effect, maar was niet de belangrijkste receptor die verantwoordelijk was voor de lymfoïde depletie. Het werkingsmechanisme van bradycardie en vasoconstrictie werd ook *in vitro* bestudeerd bij cavia's en in geïsoleerde aorta's en kransslagaders van konijnen. Er werd geconcludeerd dat bradycardie primair kon worden gemedieerd door activering van het inwaarts rectificierend kaliumkanaal of het door G-eiwitgekoppeld inwaarts rectificierend K⁺-kanaal (IK_{ACh}/GIRK) en dat vasoconstrictie wordt gemedieerd door een Rho-kinase- en calciumafhankelijk mechanisme.

Fingolimod-behandeling met eenmalige of meervoudige doses van 0,5 en 1,25 mg gedurende twee weken wordt niet in verband gebracht met een waarneembare toename in de luchtwegweerstand zoals gemeten met FEV₁ en forced expiratory flow rate (FEF) 25-75. Echter worden enkelvoudige fingolimod

doseringen van ≥ 5 mg (10-voudige van de aanbevolen dosering) geassocieerd met een dosisafhankelijke toename van de luchtwegweerstand. Fingolimod-behandeling met meervoudige doseringen van 0,5, 1,25 of 5 mg wordt niet in verband gebracht met verminderde oxygenatie of zuurstofdesaturatie bij lichaamsbeweging of een toename in luchtwegreactiviteit op methacholine. De bronchodilatatoire reactie op bèta-agonisten is normaal bij personen die met fingolimod worden behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van fingolimod is aangetoond in twee studies die de eenmaal daagse dosering van 0,5 mg en 1,25 mg fingolimod onderzochten bij volwassen patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS). Beide studies includeerden volwassen patiënten die ≥ 2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaar of ≥ 1 exacerbatie tijdens het voorafgaande jaar. De Expanded Disability Status Score (EDSS) was tussen 0 en 5,5 hadden. Een derde studie gericht op dezelfde volwassen patiëntenpopulatie werd na registratie van fingolimod voltooid.

Studie D2301 (FREEDOMS) was een 2-jaar gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase III-studie met 1.272 patiënten (n = 425 op 0,5 mg, 429 op 1,25 mg, 418 op placebo). De mediane waarden voor baselinekenmerken waren: leeftijd 37 jaar, ziekte duur 6,7 jaar en EDSS-score 2,0. De resultaten worden weergegeven in Tabel 1. Er waren geen significante verschillen tussen de 0,5 mg en 1,25 mg doses met betrekking tot beide eindpunten.

Tabel 1 Studie D2301 (FREEDOMS): belangrijkste resultaten

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinische eindpunten		
Aantal exacerbaties op jaarbasis (primair eindpunt)	0,18**	0,40
Percentage patiënten dat tot 24 maanden geen exacerbatie heeft	70%**	46%
Proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie†	17%	24%
Hazard Ratio (95% BI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MRI-eindpunten		
Mediaan (gemiddeld) aantal nieuwe of vergrote T2-laesies over 24 maanden	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Mediaan (gemiddeld) aantal Gadolinium-aankleurende laesies bij maand 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediaan (gemiddeld) % verandering in hersenvolume over 24 maanden	-0,7 (0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Invaliditeitsprogressie gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden.		
** p<0,001, *p<0,05 in vergelijking met placebo		
Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat. MRI-analyses gebruikten evalueerbare dataset.		

Patiënten die de 24 maanden durende FREEDOMS kernstudie voltooiden, konden deelnemen aan een dosis-geblindeerd vervolgonderzoek (D2301E1) waarin ze fingolimod kregen. In totaal namen 920 patiënten deel (n = 331 bleven op 0,5 mg, 289 bleven op 1,25 mg, 155 stapten over van placebo naar 0,5 mg en 145 stapten over van placebo naar 1,25 mg). Na 12 maanden (maand 36) namen er nog 856 patiënten (93%) deel aan de studie. Tussen maand 24 en 36 was het aantal terugvallen op jaarbasis (ARR) voor patiënten op 0,5 mg fingolimod in de kernstudie die op 0,5 mg bleven 0,17 (0,21 in de kernstudie). De ARR voor patiënten die overschakelden van placebo op fingolimod 0,5 mg was 0,22 (0,42 in de kernstudie).

Vergelijkbare resultaten werden getoond in een herhaalde, 2-jarige, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie met fingolimod bij 1.083 patiënten (n = 358 op 0,5 mg, 370 op 1,25 mg, 355 op placebo) met RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Mediane waarden voor baselinekenmerken waren: leeftijd 41 jaar, ziekte duur 8,9 jaar, EDSS-score 2,5.

Tabel 2 Study D2309 (FREEDOMS 2): belangrijkste resultaten

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinische eindpunten		
Aantal exacerbaties op jaarbasis (primair eindpunt)	0,21**	0,40
Percentage patiënten dat tot 24 maanden geen exacerbatie heeft	71,5%	52,7%
Proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie†	25%	29%
Hazard ratio (95% BI)	0,83 (0,61, 1,12)	
MRI-eindpunten		
Mediaan (gemiddeld) aantal nieuwe of vergrote T2-laesies over 24 maanden	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Mediaan (gemiddeld) aantal Gadolinium-aankleurende laesies bij maand 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Mediaan (gemiddeld) % verandering in hersenvolume over 24 maanden	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Invaliditeitsprogressie gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden. ** p<0,001 in vergelijking met placebo Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat. MRI-analyses gebruikten evalueerbare dataset.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) was een 1 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebo, actieve (interferon bèta-1a)-gecontroleerde Fase III-studie met 1.280 patiënten (n = 429 op 0,5 mg, 420 op 1,25 mg, 431 op interferon bèta-1a, 30 µg door intramusculaire injectie één maal per week). De mediane waarden voor baselinekenmerken waren: leeftijd 36 jaar, ziekte duur 5,9 jaar en EDSS-score 2,0. De resultaten worden weergegeven in Tabel 3. Er waren geen significante verschillen tussen de 0,5 mg en 1,25 mg doses met betrekking tot de studie-eindpunten.

Tabel 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): belangrijkste resultaten

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon bèta-1a, 30 µg
Klinische eindpunten		
Aantal exacerbaties op jaarbasis (primair eindpunt)	0,16**	0,33
Percentage patiënten dat tot 12 maanden geen exacerbatie heeft	83%	71%
Proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie†	6%	8%
Hazard ratio (95% BI)	0,71 (0,42, 1,21)	
MRI-eindpunten		
Mediaan (gemiddeld) aantal nieuwe of vergrote T2-laesies over 12 maanden	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Mediaan (gemiddeld) aantal Gadolinium-aankleurende laesies bij maand 12	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediaan (gemiddeld) % verandering in hersenvolume over 12 maanden	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Invaliditeitsprogressie gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden. * p<0,01, **p<0,001 in vergelijking met interferon bèta-1a Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat. MRI-analyses gebruikten evalueerbare dataset.		

Patiënten die de 12 maanden durende TRANSFORMS-kernstudie voltooiden, konden deelnemen aan een dosisgeblindeerd vervolgonderzoek (D2302E1) waarin ze fingolimod kregen. In totaal namen 1.030 patiënten deel, echter 3 van deze patiënten kregen geen behandeling (n = 356 bleven op 0,5 mg, 330 bleven op 1,25 mg, 167 stapten over van interferon bèta-1a naar 0,5 mg en 174 van interferon

bèta-1a naar 1,25 mg). Na 12 maanden (maand 24) namen er nog 882 patiënten (86%) deel aan de studie. Tussen maand 12 en 24 was de ARR voor patiënten op 0,5 mg fingolimod in de kernstudie die op 0,5 mg bleven 0,20 (0,19 in de kernstudie). De ARR voor patiënten die overschakelden van interferon bèta-1a op fingolimod 0,5 mg was 0,33 (0,48 in de kernstudie).

Gepoolde resultaten van Studies D2301 en D2302 toonden een constante en statistisch significante reductie van het aantal exacerbaties op jaarbasis in vergelijking met de comparator in subgroepen gedefinieerd door geslacht, leeftijd, eerdere multiple sclerose-behandeling, ziekteactiviteit of mate van invaliditeit bij aanvang.

Verdere analyses van gegevens uit klinische studies tonen consistente behandelingseffecten bij zeer actieve subgroepen van relapsing remitting multiple sclerose patiënten.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van eenmaal daagse doseringen van 0,25 mg of 0,5 mg fingolimod (dosis geselecteerd op basis van lichaamsgewicht en blootstellingsmetingen) zijn vastgesteld bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar met relapsing-remitting multiple sclerose.

Studie D2311 (PARADIGMS) was een dubbelblinde, dubbel-placebo, actief gecontroleerde studie met een flexibele duur tot 24 maanden, met 215 patiënten van 10 tot 18 jaar oud (n = 107 op fingolimod, 108 op interferon bèta-1a 30 µg door intramusculaire injectie eenmaal per week).

De mediane waarden voor baselinekenmerken waren: leeftijd 16 jaar, gemiddelde ziekteduur 1,5 jaar en EDSS-score 1,5. Het merendeel van de patiënten zat in Tanner-stadium 2 of hoger (94,4%) en waren > 40 kg (95,3%). In totaal voltooiden 180 patiënten (84%) de kernfase op studiemedicatie (n = 99 [92,5%] op fingolimod, 81 [75%] op interferon bèta-1a). De resultaten worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4 Studie D2311 (PARADIGMS): belangrijkste resultaten

	Fingolimod 0,25 mg of 0,5 mg	Interferon bèta-1a 30 µg
Klinische eindpunten	N=107	N=107 [#]
Aantal exacerbaties op jaarbasis (primair eindpunt)	0,122**	0,675
Percentage patiënten dat tot 24 maanden geen exacerbatie heeft	85,7**	38,8
MRI-eindpunten		
Aantal nieuwe of nieuw vergrote T2-laesies op jaarbasis	n=106	n=102
Aangepast gemiddelde	4,393**	9,269
Aantal Gadolinium-aankleurende T1-laesies per scan tot 24 maanden	n=106	n=101
Aangepast gemiddelde	0,436**	1,282
Mate van hersenatrofie op jaarbasis ten opzichte van de uitgangswaarde tot 24 maanden	n=96	n=89
'Least Square' gemiddelde	-0,48*	-0,80
[#] Eén patiënt die gerandomiseerd was om interferon bèta-1a door intramusculaire injectie te krijgen, was niet in staat de dubbel-placebo medicatie door te slikken en beëindigde de studie. De patiënt werd uitgesloten van de volledige analyse- en veiligheid-set. [*] p<0,05, ^{**} p<0,001 vergeleken met interferon bèta-1a. Alle analyses van klinische eindpunten waren op de volledige analyse-set.		

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiekgegevens zijn verkregen van gezonde volwassen vrijwilligers, van volwassen niertransplantatiepatiënten en van volwassen multiple sclerosepatiënten.

De farmacologisch actieve metaboliet verantwoordelijk voor de werkzaamheid is fingolimodfosfaat.

Absorptie

De absorptie van fingolimod is traag (t_{max} van 12-16 uur) en extensief ($\geq 85\%$). De schijnbare absolute orale biologische beschikbaarheid is 93% (95% betrouwbaarheidsinterval: 79-111%). Steady-statebloedconcentraties worden binnen 1 tot 2 maanden bereikt na eenmaal daagse toediening en steady-stateconcentraties zijn ongeveer 10-maal hoger dan met de initiële dosis.

Voedselinname verandert niet de C_{max} of blootstelling (AUC) aan fingolimod. De C_{max} van fingolimodfosfaat nam enigszins af met 34%, maar de AUC veranderde niet. Fingolimod kan daarom worden ingenomen zonder rekening te houden met maaltijden (zie rubriek 4.2).

Distributie

Fingolimod verdeelt zich hoofdzakelijk in de rode bloedcellen, met als fractie in bloedcellen 86%. Fingolimodfosfaat heeft een geringere opname in bloedcellen van $< 17\%$. Fingolimod en fingolimodfosfaat binden sterk aan eiwitten ($> 99\%$).

Fingolimod wordt extensief verdeeld over lichaamswefsel met een distributievolume van ongeveer 1.200 ± 260 liter. Een studie bij vier gezonde proefpersonen die een enkele intraveneuze dosis van een radioactief gelabeld fingolimod-analoog ontvingen, heeft aangetoond dat fingolimod doordringt in de hersenen. In een onderzoek bij 13 mannelijke patiënten met multiple sclerose die 0,5 mg/dag fingolimod kregen, was de gemiddelde hoeveelheid van fingolimod (en fingolimodfosfaat) in het seminale ejaculaat bij steady-state ongeveer 10.000 keer lager dan de toegediende orale dosis (0,5 mg).

Biotransformatie

Fingolimod wordt in de mens door reversibele stereoselectieve fosforylatie omgezet tot het farmacologisch actieve (S)-enantiomeer fingolimodfosfaat. Fingolimod wordt uitgescheiden door oxidatieve biotransformatie, hoofdzakelijk gekatalyseerd door CYP2C8 en mogelijk door andere iso-enzymen en vervolgens vetzuurachtige afbraak tot inactieve metabolieten. Vorming van farmacologisch inactieve niet-polaire ceramide-analogen van fingolimod is ook waargenomen. Het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van fingolimod is gedeeltelijk geïdentificeerd en kan of CYP2C8 of CYP3A4 zijn.

Na eenmalige orale toediening van [^{14}C] fingolimod zijn de voornaamste fingolimod-gerelateerde componenten in het bloed, beoordeeld naar bijdrage aan de AUC tot 34 dagen na toediening van totaal radioactief gelabelde componenten, fingolimod zelf (23%), fingolimodfosfaat (10%) en inactieve metabolieten (M3 carboxylzuurmetaboliet (8%), M29 ceramidemetaboliet (9%) en M30 ceramidemetaboliet (7%)).

Eliminatie

Fingolimod klaring uit het bloed is $6,3 \pm 2,3$ l/u, en de gemiddelde schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 6-9 dagen. Bloedconcentraties van fingolimod en fingolimodfosfaat nemen parallel af in de eindfase, resulterend in vergelijkbare halfwaardetijden voor beiden.

Na orale toediening wordt ongeveer 81% van de dosis langzaam uitgescheiden in de urine als inactieve metabolieten. Fingolimod en fingolimodfosfaat worden niet intact uitgescheiden in de urine, maar zijn de belangrijkste componenten in de feces met ieder in hoeveelheden die minder

dan 2,5% van de dosis vertegenwoordigen. Na 34 dagen is 89% van de toegediende dosis uitgescheiden.

Lineariteit

Fingolimod- en fingolimodfosfaat-concentraties nemen schijnbaar in een dosis proportionele manier toe na meervoudig eenmaal daagse doses van 0,5 mg of 1,25 mg.

Karakteristieken in specifieke patiëntengroepen

Geslacht, etniciteit en nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van fingolimod en fingolimodfosfaat verschilt niet bij mannen en vrouwen, bij patiënten met verschillende etnische achtergrond of bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A, B en C) werd geen verandering in de C_{max} van fingolimod waargenomen, maar de AUC van fingolimod nam toe met respectievelijk 12%, 44% en 103%. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) nam de C_{max} van fingolimodfosfaat af met 22% en veranderde de AUC niet substantieel. De farmacokinetiek van fingolimodfosfaat werd niet beoordeeld bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van fingolimod verandert niet bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis, maar wordt verlengd met ongeveer 50% bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis.

Fingolimod dient niet gebruikt te worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.3). Fingolimod dient met voorzichtigheid geïnitieerd te worden bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Klinische ervaring en farmacokinetische gegevens bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn beperkt. Fingolimod dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (10 jaar en ouder) nemen de fingolimod-fosfaatconcentraties duidelijk in een dosis proportionele manier toe tussen de 0,25 mg en 0,5 mg.

De steady-state fingolimod-fosfaatconcentratie is ongeveer 25% lager bij pediatrische patiënten (10 jaar en ouder) na dagelijkse toediening van 0,25 mg of 0,5 mg fingolimod vergeleken met de concentratie bij volwassen patiënten die behandeld werden met 0,5 mg fingolimod eenmaal daags.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinisch veiligheidsprofiel van fingolimod werd beoordeeld in muizen, ratten, honden en apen. De belangrijkste doelorganen waren het lymfoïde systeem (lymfopenie en lymfoïde atrofie), longen (toegenomen gewicht, gladde spierhypertrofie bij de broncho-alveolaire splitsing) en hart (negatief chronotroop effect, toename in bloeddruk, perivasculaire veranderingen en myocardegeneratie) in diverse soorten; bloedvaten (vasculopathie) uitsluitend bij ratten bij doses van 0,15 mg/kg en hoger in een 2-jaars studie, wat ongeveer neerkomt op een 4-voudige marge gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosis van 0,5 mg.

Er is geen bewijs voor carcinogeniciteit waargenomen in een 2 jaar durende bioassay bij ratten met orale doses van fingolimod tot de maximaal getolereerde dosis van 2,5 mg/kg, wat ongeveer neerkomt op een 50-voudige marge gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij de 0,5 mg

dosering. In een 2 jaar durende muizenstudie echter werd een verhoogde incidentie van maligne lymfoom waargenomen bij doses van 0,25 mg/kg en hoger, wat ongeveer neerkomt op een 6-voudige marge gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosering van 0,5 mg.

Fingolimod was in experimenteel onderzoek bij dieren mutageen noch clastogeen

Fingolimod had geen effect op de hoeveelheid/motiliteit van sperma of op de vruchtbaarheid bij mannetjes- en vrouwtjesratten tot de hoogst geteste dosis (10 mg/kg), wat neerkomt op een ongeveer 150-voudige marge gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosering van 0,5 mg.

Fingolimod was teratogeen bij de rat wanneer gegeven in doseringen van 0,1 mg/kg of hoger. Geneesmiddelblootstelling in deze dosis bij ratten was gelijk aan de therapeutische dosis (0,5 mg) bij patiënten. De meest voorkomende foetale viscerale afwijkingen omvatten persisterende truncus arteriosus en ventriculair septumdefect. Het teratogeen potentieel in konijnen kon niet volledig worden beoordeeld, er werd echter een verhoogde embryo-foetale sterfte gezien bij doseringen van 1,5 mg/kg en hoger en een afname in levensvatbare foetussen en foetale groeivertraging werd gezien bij doses van 5 mg/kg. Geneesmiddelblootstelling van konijnen aan deze doseringen was gelijk aan die in patiënten.

Bij ratten was in de vroege postpartumperiode de overleving van F1-generatie jongen afgenomen bij doseringen, die geen maternale toxiciteit veroorzaakten. De F1-lichaamsgewichten, -ontwikkeling, -gedrag en vruchtbaarheid werden echter niet beïnvloed door behandeling met fingolimod.

Tijdens lactatie werd fingolimod in de moedermelk van behandelde dieren uitgescheiden in concentraties die 2-maal tot 3-maal hoger waren dan die gevonden in het maternale plasma. Fingolimod en zijn metabolieten passeerden de placentabarière in zwangere konijnen.

Juveniele dierstudies

Resultaten van twee toxiciteitsstudies bij juveniele ratten toonden geringe effecten op neurologische gedragsrespons, vertraagde seksuele rijping en een verminderde immuunrespons op herhaalde stimulaties met 'keyhole limpet haemocyanin' (KLH), welke niet als nadelig werden beschouwd. Over het algemeen waren de behandelingsgerelateerde effecten van fingolimod bij juveniele dieren vergelijkbaar met die gezien bij volwassen ratten bij vergelijkbare dosisniveaus. Dit met de uitzondering van veranderingen in botmineraaldichtheid en neurologische gedragsstoornissen (verminderde auditieve schrikreactie) waargenomen bij doseringen van 1,5 mg/kg en hoger bij juveniele dieren en de afwezigheid van gladde spierhypertrofie in de longen van de juveniele ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fingolimod Devatis 0,25mg harde capsules

Capsule-inhoud:

Carmellose calcium

Natriumstearylfumaraat

Capsule-omhulsel:

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Drukinkt:

Schellak

Zwarte ijzeroxide
Propyleenglycol
Geconcentreerde ammoniakoplossing (E527)

Fingolimod Devatis 0,5 mg harde capsules

Capsule-inhoud:
Carmellose calcium
Natriumstearylfumaraat

Capsule-omhulsel:
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Tartrazine (E102)
Zonnegeel FCF (E110)

Drukinkt:
Schellak
Zwarte ijzeroxide
Propyleenglycol
Geconcentreerde ammoniakoplossing (E527)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fingolimod Devatis 0,25 mg harde capsules

Doorzichtige PVC/PE/PVDC-aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 7 of 28 capsules.

Fingolimod Devatis 0,5 mg harde capsules

Doorzichtige PVC/PE/PVDC-aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 7, 28 of 98 harde capsules of in multiverpakkingen met 84 harde capsules (3 verpakkingen van 28 capsules).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Devatis GmbH
Spitalstrasse 22
79539 Lörrach
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fingolimod Devatis 0,25 mg: 127923

Fingolimod Devatis 0,5 mg: 127924

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 5.1: 21 juli 2024