1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fingolimod Edest 0,5 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fingolimod Edest 0,5 mg harde capsules
Elke 0,5 mg capsule bevat 0,5 mg fingolimod (als hydrochloride).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Fingolimod Edest 0,5 mg harde capsules

Felgele ondoorzichtige/witte ondoorzichtige, maat “3”, harde gelatine capsule met de opdruk “FO 0,5 mg” op het kapje en twee gele banden om de romp met witte tot gebroken witte poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fingolimod Edest 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-outperioden 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 van Fingolimod Edest één 0,5 mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen.

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

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

Fingolimod Edest 0,5 mg harde capsules zijn niet geschikt voor pediatrische patienten met een lichaamsgewicht ≤40 kg. Er zijn andere fingolimode-bevattende geneesmiddelen verkrijgbaar in een lagere sterkte (zoals 0,25 mg capsules).

Kinderen die starten met de 0,25 mg capsules, die andere fingolimod-bevattende geneesmiddelen gebruiken die in een lagere sterkte verkrijgbaar zijn, en vervolgens een stabiel lichaamsgewicht bereiken van boven de

40 kg, moeten overschakelen op de 0,5 mg capsules.

Wanneer overgeschakeld wordt van 0,25 mg per dag op 0,5 mg per dag, wordt aanbevolen om dezelfde eerstedosismonitoring als bij de start van de behandeling te herhalen.

Dezelfde eerstedosismonitoring 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 Edest 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 Edest 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 Edest 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 (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is voor oraal gebruik.

Fingolimod Edest kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

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

4.3 Contra-indicaties

- Immunodeficiëntiesyndroom.
- Patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties, waaronder immunogecompromitteerde patiënten (waaronder degenen die momenteel immunosuppressieve behandeling krijgen of degenen die immunogecompromitteerd 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 antiaritmica (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II of derdegraads AV-blok, of sicksinussyndroom bij patiënten die geen pacemaker dragen (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met een QTc-interval-uitgangswaarde ≥ 500 msec (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

Bradyaritmie

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 complete AV-blok die spontaan verdwijnt (zie rubriek 4.8 en 5.1).

De daling van de hartslag start binnen het 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 Edest. 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 eerstedosismonitoring worden aanbevolen wanneer patiënten overschakelen van 0,25 mg per dag op 0,5 mg per dag.

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 eerstedosismonitoring dient te worden herhaald na de tweede dosis van Fingolimod Edest.

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 kinderen van 12 jaar en ouder, of < 60 slagen per minuut bij kinderen van 10 tot 12 jaar, of het ECG een nieuw geval van tweedegraads of hogere graad AV-blok laat zien of een QTc-interval ≥ 500 msec, 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. Dezelfde eerstedosismonitoring 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 Edest niet te worden gebruikt bij patiënten met sinoatriaal blok, een ziektegeschiedenis met symptomatische bradycardie, terugkerende syncope of hartstilstand, of bij patiënten met significante QT-verlenging (QTc > 470 msec [volwassen vrouwen], QTc > 460 msec [meisjes] of > 450 msec [volwassen mannen en jongens]), ongecontroleerde hypertensie of ernstige slaapapneu (zie ook rubriek 4.3). Bij deze patiënten dient de behandeling met Fingolimod Edest 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 ten minste de nacht wordt 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) antiaritmica. Klasse Ia en klasse III antiaritmica werden gerelateerd aan gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie (zie rubriek 4.3).

De ervaring met Fingolimod Edest 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 start van behandeling met fingolimod ook wordt geassocieerd met verlaging 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 Edest 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 Edest alleen te worden overwogen indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. Als behandeling met Fingolimod Edest 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 eerstedosismonitoring vast te stellen; verlengde monitoring gedurende ten minste de nacht wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

<u>QT-interval</u>

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) ≤ 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.

<u>Immunosuppressieve effecten</u>

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 het lymfeweefsel (zie rubriek 5.1).

Vóór de start van de behandeling met Fingolimod Edest, moet een recent compleet bloedbeeld (CBC) (d.w.z. van de laatste 6 maanden of na het stopzetten 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. Het absolute aantal lymfocyten < 0,2x109/l, indien bevestigd, moet leiden tot onderbreking van de behandeling totdat herstel is opgetreden, omdat in klinische studies de behandeling van patiënten met fingolimod onderbroken werd bij het absolute aantal lymfocyten < 0,2x109/l.

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

De effecten van Fingolimod Edest 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 bij wie een mogelijk ernstige infectie wordt vermoed, dient doorverwijzing naar een arts met ervaring in het behandelen van infecties te worden overwogen. Tijdens behandeling dienen patiënten voorgelicht te worden om symptomen van infectie direct te melden aan hun arts.

Onderbreking van de behandeling met Fingolimod Edest 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 staken 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 het staken van fingolimod.

Herpesvirusinfectie
Ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen van encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door herpessimplex- en varicellazostervirussen 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 Edest 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 varicellazostervirus (VZV) vóór aanvang van de behandeling met Fingolimod Edest. Een volledige vaccinatie van antilichaam-negatieve patiënten met het varicellavaccin wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met Fingolimod Edest (zie rubriek 4.8). Aanvang van de behandeling met Fingolimod Edest dient 1 maand uitgesteld te worden om een volledig effect van de vaccinatie te verzekeren.

Cryptokokkenmeningitis
Gevallen 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 (met andere woorden: 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. Gevallen 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. Gevallen 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. 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

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 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 tijdens de behandeling.

Voortzetting van de behandeling bij patiënten met macula-oedeem is niet onderzocht. Het wordt aanbevolen de behandeling met Fingolimod Edest 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 bij 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 ULN (upper limit of normal) 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 staken van de fingolimod behandeling.

Fingolimod is niet onderzocht bij patiënten met 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. van 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 kleiner 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 afweging 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 er een 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 data beschikbaar zijn waaruit geconcludeerd kan worden dat bij patiënten met een bestaande leveraandoening sprake is van een verhoogd risico op het ontwikkelen van verhoogde leverfuncties bij gebruik van Fingolimod Edest, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Fingolimod Edest bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante leveraandoening.

Effecten op de bloeddruk

Patiënten met hypertensie die ondanks medicatie niet onder controle is, waren uitgesloten van deelname aan pre-marketing klinische studies. Speciale zorg is geïndiceerd als patiënten met hypertensie die niet onder controle is worden behandeld met Fingolimod Edest.

In klinische studies bij MS hadden de patiënten die werden behandeld 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 persisterend bij voortgezette 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.

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 Edest dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij

patiënten met ernstige respiratoire aandoeningen, pulmonale fibrose en COPD (chronic obstructive pulmonary disease) (zie rubriek 4.8).

Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom

Zeldzame gevallen van posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) zijn gemeld bij doses van 0,5 mg in klinische studies en tijdens postmarketing (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 Edest 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 Edest. Bij het overschakelen van patiënten van een andere ziektemodificerende behandeling op Fingolimod Edest, moet rekening worden gehouden met de eliminatiehalfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om een additief immuuneffect te voorkomen en tegelijkertijd het risico van ziektereactivering te minimaliseren. Een CBC wordt aanbevolen voorafgaand aan de start van Fingolimod Edest, om ervoor te zorgen dat de immuunsysteemeffecten van de eerdere therapie (d.w.z. cytopenie) zijn verdwenen.

Normaal gesproken kan men direct na het stopzetten van interferon of glatirameeracetaat starten met Fingolimod Edest.

Voor dimethylfumaraat moet de wash-outperiode voldoende zijn om de CBC te laten herstellen voordat de behandeling met Fingolimod Edest 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 procedure voor eliminatie, 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 immuuneffecten is nodig bij het overschakelen van patiënten van natalizumab of teriflunomide op Fingolimod Edest.

Alemtuzumab heeft diepgaande en langdurige immunosuppressieve effecten. Aangezien de werkelijke duur van deze effecten onbekend is, wordt starten van de behandeling met Fingolimod Edest 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 Edest hebben gekregen (zie rubriek 4.8). Waakzaamheid voor huidlaesies is geboden en een medische beoordeling van de huid wordt aanbevolen bij aanvang en vervolgens om de 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 fototherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

Lymfomen
Er zijn gevallen geweest van lymfoom in zowel klinische onderzoeken als 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 negatief zwangerschapstestresultaat hebben. Zij moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.6 en de informatie in het Artseninformatiepakket).

Tumefactieve laesies

Zeldzame gevallen van tumefactieve laesies geassocieerd met MS exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) werden gerapporteerd in de postmarketingsetting. In geval van ernstige exacerbaties dient een MRI-onderzoek uitgevoerd te worden om tumefactieve laesies uit te sluiten. Het staken 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 het staken 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 staken van fingolimod, maar het is ook gemeld tot 24 weken na het staken van fingolimod. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het staken van de behandeling met fingolimod. Indien staken 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 geschikte behandeling te worden gestart (zie ‘Staken van de behandeling’ hieronder).

Staken van de behandeling

Als wordt besloten de behandeling met Fingolimod Edest te stoppen dan is er 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 het staken van de behandeling met Fingolimod Edest kan resulteren in een versterking van de immunosuppressieve werking en voorzichtigheid is daarom geboden.

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

Verstoring van serologische bepalingen

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

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van kinderen is vergelijkbaar met dat van volwassenen en daarom gelden de waarschuwingen en voorzorgen voor volwassenen ook voor kinderen.

In het bijzonder moet het volgende worden opgemerkt bij het voorschrijven van Fingolimod Edest aan kinderen:

- 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 0,25 mg op 0,5 mg per dag.
- In de gecontroleerde pediatrische studie D2311 zijn gevallen van convulsies, 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 Edest.
- Het wordt aanbevolen dat pediatrische patiënten alle vaccinaties voltooien in overeenstemming met de huidige vaccinatierichtlijnen alvorens de Fingolimod Edest-behandeling wordt gestart (zie 'Infecties' hierboven).
- Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar bij kinderen van 10 tot 12 jaar, die minder dan 40 kg wegen, of die in Tanner-stadium < 2 zitten (zie rubriek 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 langetermijnveiligheid bij kinderen beschikbaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Behandeling met antineoplastica, immunomodulentia of immunosuppressiva

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

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer patiënten overgezet worden van middelen met een langdurige immunosuppressieve werking, zoals natalizumab, teriflunomide of mitoxantron (zie rubriek 4.4). Tijdens klinische studies op het gebied van multiple sclerose was de gelijktijdige behandeling van exacerbaties met een kortdurende corticosteroïdkuur niet geassocieerd met een toename van het aantal infecties.

Vaccinatie

Tijdens en tot twee maanden na behandeling met Fingolimod Edest kan vaccinatie minder effectief zijn. Het gebruik van een levend verzwakt vaccin kan een risico op infecties opleveren en dient daarom vermeden te worden (zie rubriek 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 geneesmiddelinteractiestudie bij volwassen vrijwilligers, trad bij aanvang van de fingolimodbehandeling een additionele daling van de hartslag op met 15%, een effect dat niet optreedt bij diltiazem. Behandeling met Fingolimod Edest 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 rubriek 4.4 en 4.8). Als behandeling met Fingolimod Edest 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 resulteert 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 fingolimodblootstelling. Daarom wordt verondersteld dat fingolimod niet de farmacokinetiek verandert van geneesmiddelen, die CYP3A4-substraten zijn.

Gelijktijdige toediening van fingolimod met orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel) veroorzaakte geen verandering van de blootstelling aan de orale anticonceptiva. Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met orale anticonceptiva, 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 voor 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 het staken van Fingolimod Edest, aangezien na stoppen van de behandeling de eliminatie van fingolimod uit het lichaam ongeveer 2 maanden duurt (zie rubriek 4.4).

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

Wanneer de fingolimodbehandeling wordt gestaakt voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de 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 een 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 dierexperimenteel onderzoek 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 echografieën 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 met Fingolimod Edest behandeld worden 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 behandeling met Fingolimod Edest 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 ≥ 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%).

Tabellarische lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en zijn afgeleid van potmarketingervaring via spontane meldingen of gevallen uit de literatuur, worden hieronder weergegeven. De frequenties zijn gedefinieerd volgens de volgende overeenkomst: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 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:	Trombocytopenie
Niet bekend:	Auto-immuunhemolytische anemie*** Perifeer oedeem***
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend:	Overgevoeligheidsreacties, waaronder rash, 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 encefalopathie-syndroom (PRES)*
Niet bekend:	Ernstige exacerbatie van de ziekte na het staken 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: Soms:	Diarree 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 toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	Asthenie
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Verhoogde leverenzymen (verhoogde alaninetransaminase, gammaglutamyltransferase, aspartaattransaminase)
Vaak:	Gewichtsafname*** Verhoogde bloedtriglyceriden
Soms:	Verminderd aantal neutrofielen

* De frequentiecategorie werd gebaseerd op de 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 de literatuur
**** De frequentiecategorie 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 een selectie van de bijwerkingen

Infecties
In klinische studies op het gebied van multiple sclerose 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 bij de dosis van 0,5 mg gemeld.

In de postmarketingsetting zijn gevallen van infecties gemeld, soms fataal, met opportunistische pathogenen, zoals virussen (bijv. varicella-zostervirus [VZV], JC-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. 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 het staken 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 Edest 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.

Bradyaritmie
Het initiëren van de behandeling resulteert in een tijdelijke afname van de hartslag en kan tevens in verband worden gebracht met vertragingen van de atrioventriculaire geleiding. In klinische studies op het gebied van multiple sclerose 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 Edest. Een hartslag onder de 40 slagen per minuut bij volwassenen en onder de 50 slagen per minuut bij kinderen 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 24 uur na aanvang van de behandeling verdwenen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).
In klinische studies op het gebied van multiple sclerose werd eerstegraads atrioventriculaire blok (verlengd PR-interval op het 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 van voorbijgaande complete AV-blok die spontaan verdwijnt, waargenomen tijdens de zes uur durende monitoringsperiode volgend op de eerste dosis van Fingolimod Edest. De patiënten herstelden spontaan. De geleidingsstoornissen, waargenomen in zowel klinische studies als postmarketing, waren tijdelijk en asymptomatisch en verdwenen binnen de eerste 24 uur na aanvang van de behandeling.
Hoewel de meeste patiënten hiervoor geen medische interventie nodig hadden, kreeg één patiënt op 0,5 mg fingolimod isoprenaline toegediend voor asymptomatische tweedegraads atrioventriculair blok type Mobitz-I.

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 vooraf bestaande ziekte. De relatie van dergelijke gevallen met Fingolimod Edest 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 duurde voort 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 het stoppen van de behandeling met Fingolimod Edest nodig kan zijn (zie ook rubriek 4.4, Effecten op de bloeddruk).

Leverfunctie
Verhoogde leverenzymen zijn gemeld bij volwassen en pediatrische multiple sclerose patiënten behandeld met Fingolimod Edest. In klinische studies vertoonde respectievelijk 8,0% en 1,8% van de volwassen patiënten behandeld met 0,5 mg fingolimod asymptomatisch verhoogde ALT-serumwaarden van ≥ 3x ULN en ≥ 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 gedurende de eerste 12 maanden. ALT-waarden normaliseerden binnen ongeveer 2 maanden na staken van de behandeling. In een klein aantal patiënten (N = 10 op 1,25 mg, N = 2 op 0,5 mg), bij wie verhoogde ALT ≥ 5x ULN optrad en die de fingolimod -behandeling voortzette, normaliseerden 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.

Gevallen van 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 waardes van het forced expiratory volume (FEV1) en de diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) werden waargenomen bij Fingolimod Edest-behandeling in maand 1, waarna deze stabiel bleven. In maand 24 was de vermindering ten opzichte van normaalwaarde in percentage van voorspelde FEV1 2,7% voor 0,5 mg fingolimod en 1,2% voor placebo, een verschil dat verdween na het stopzetten van de behandeling. Voor de DLCO was de vermindering 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 diversiteit, in zowel klinische studies als in de postmarktetingsetting, inclusief een fataal geval van 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 samenhang met infecties, immuunsuppressie en diverse auto-immuunziekten.

Pediatrische patiënten

In de gecontroleerde pediatrische studie D2311 (zie rubriek 5.1) was het veiligheidsprofiel van kinderen (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 pediatrische 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 kinderen die behandeld werden met fingolimod.

Geïsoleerde milde bilirubineverhogingen zijn waargenomen bij kinderen 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 steilste binnen 6 uur. Het negatieve chronotrope effect van Fingolimod Edest 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 AV-geleiding, met geïsoleerde meldingen van voorbijgaande complete AV-blok die spontaan verdwijnt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Als de overdosis voorkomt bij een eerste blootstelling aan Fingolimod Edest, 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 kinderen van 12 jaar en ouder, of < 60 slagen per minuut bij kinderen van 10 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 ≥ 500 msec 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 de 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 de S1P-receptor-1 op de lymfocyten te gedragen, zorgt fingolimodfosfaat ervoor dat lymfocyten niet meer weg kunnen komen uit de lymfeknopen, wat een herverdeling van lymfocyten veroorzaakt in plaats van een vermindering. Uit dieronderzoek is gebleken 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. Experimenteel onderzoek bij dieren 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 0,5 mg fingolimod, neemt het aantal lymfocyten af tot ongeveer 75% van de uitgangswaarde in perifeer bloed. Bij een continue dagelijkse dosering blijft het aantal lymfocyten afnemen gedurende een periode van twee weken, waarbij een minimum aantal van ongeveer 500 cellen/microliter of ongeveer 30% van de normaalwaarde wordt bereikt. Achttien procent van de patiënten bereikte ten minste één keer een minimum aantal 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 juist niet verplaatst naar lymfoïde organen, wordt deze niet door fingolimod beïnvloed. Stijgingen van het aantal perifere lymfocyten worden zichtbaar binnen dagen na staken van de behandeling met fingolimod en normaalwaarden worden 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 Edest een tijdelijke afname van de hartslag en vertragingen in de atrioventriculaire geleiding (zie rubriek 4.4 en 4.8). De maximale afname van de hartslag wordt waargenomen binnen 6 uur na gebruik, 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 teniet gedaan door parenterale toediening van atropine of isoprenaline. Er is aangetoond dat inhalatiesalmeterol ook een bescheiden positief chronotroop effect heeft. Bij aanvang van de behandeling met fingolimod treedt een toename van vroegtijdige atriumcontracties op, maar er is geen verhoogd percentage van atriumfibrilleren/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 inwaarts rectificerend kaliumkanaal of G-eiwitgekoppeld inwaarts rectificerend K+-kanaal (IKACh/GIRK) en dat vasoconstrictie wordt gemedieerd door een Rho-kinase- en calciumafhankelijk mechanisme.

Behandeling met fingolimod 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, gemeten als FEV1 en forced expiratory flow rate (FEF) 25-75. Een eenmalige dosis fingolimod van ≥ 5 mg (10-voudige van de aanbevolen dosering) wordt geassocieerd met een dosis-afhankelijke toename van de luchtwegweerstand. Behandeling met fingolimod met meervoudige doses van 0,5, 1,25 of 5 mg wordt niet in verband gebracht met verminderde oxygenatie of zuurstoftekort bij lichaamsbeweging of een toename in luchtwegreactiviteit op methacholine. De bronchodilatoire 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 eenmaaldaagse 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 in 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 Edest voltooid.

Studie D2301 (FREEDOMS) was een 2-jaars 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, ziekteduur 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† Hazard ratio (95% BI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
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 dosisgeblindeerd vervolgonderzoek (D2301E1) waarin ze fingolimod kregen. In totaal werden 920 patiënten opgenomen (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 de annualised relapse rate (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 1083 patiënten (n = 358 op 0,5 mg, 370 op 1,25 mg, 355 op placebo) met RRMS (D2309; FREEDIOMS 2). Mediane waarden voor baseline- kenmerken waren: leeftijd 41 jaar, ziekteduur 8,9 jaar, EDSS-score 2,5.

Tabel 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): belangrijkste resultaten

	Fingolimod 0,5 mg	**Placebo**
Klinische eindpunten		
Annualised relapse rate (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 † Hazard ratio (95% BI)	25% 0,83 (0,61, 1,12)	29%
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 een evalueerbare dataset.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) was een 1 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebo, actieve (interferon bèta-1a)-gecontroleerde Fase III-studie met 1280 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, ziekteduur 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† Hazard ratio (95% BI)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%
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 12 maanden	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 werden 1.030 patiënten opgenomen, 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 Studie D2301 en D2302 tonen een constante en statistisch significante reductie van het aantal exacerbaties op jaarbasis in vergelijking met de comparator in subgroepen gedefinieerd door geslacht, leeftijd, eerdere behandeling van multiple sclerose, 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 de dosering van eenmaal daags 0,25 mg of 0,5 mg fingolimod (dosis geselecteerd op basis van lichaamsgewicht en concentratiemetingen) zijn vastgesteld bij kinderen in de leeftijd van 10 tot 18 jaar met relapsing remitting multiple sclerose.

Studie D2311 (PARADIGMS) was een dubbelblinde, dubbel-dummy, actief gecontroleerde studie met een flexibele duur tot 24 maanden, met 215 patiënten van 10 tot 18 jaar (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, ziekteduur 1,5 jaar en EDSS- score 1,5. Het merendeel van de patiënten zat in Tanner-stadium 2 of hoger (94,4%) en was > 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 Gd-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 op interferon bèta-1a door intramusculaire injectie, was niet in staat de dubbel-dummymedicatie door te slikken en beëindigde de studie. De patiënt werd uitgesloten van de volledige analyse- en veiligheidsset

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, vergeleken met interferon bèta-1a.

Alle analyses van klinische eindpunten waren op de volledige analyseset.

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 (tmax van 12-16 uur) en extensief (≥ 85%). De schijnbare absolute biologische beschikbaarheid is 93% (95% betrouwbaarheidsinterval: 79-111%). Steady-state-bloedconcentraties worden binnen 1 tot 2 maanden bereikt na eenmaal daags gebruik en steady-state-concentraties zijn ongeveer 10-maal hoger dan met de eerste dosis.

Voedselinname verandert niet de Cmax of blootstelling (AUC) aan fingolimod. De Cmax van fingolimodfosfaat nam enigszins af met 34%, maar de AUC veranderde niet. Fingolimod Edest 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 lichaamsweefsel met een distributievolume van ongeveer 1200 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 multipele 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 CYPF2 en mogelijk door andere iso- enzymen en vervolgens vetzuurachtige afbraak tot inactieve metabolieten. Vorming van farmacologisch inactieve niet-polaire ceramide-analoga van fingolimod is ook waargenomen. Het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van fingolimod is gedeeltelijk geïdentificeerd en kan of CYP4F2 of CYP3A4 zijn.

Na eenmalige toediening van [14C] 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

Fingolimodklaring uit het bloed is 6,3 □ 2,3 l/u, en de gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd (t1/2) 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 als belangrijkste componenten in de feces met ieder in hoeveelheden minder dan 2,5% van de dosis. Na 34 dagen is 89% van de toegediende dosis uitgescheiden.

Lineariteit

Fingolimod- en fingolimodfosfaatconcentraties nemen schijnbaar dosisproportioneel toe na meervoudig eenmaaldaagse doses van 0,5 mg of 1,25 mg.

Karakteristieken in specifieke patiëntengroepen

Geslacht, etniciteit en nierfunciestoornis
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.

Leverfunciestoornis
Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A, B en C) werd geen verandering in de Cmax 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 Cmax van fingolimodfosfaat af met 22% en de AUC veranderde niet wezenlijk. 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 is zijn beperkt. Fingolimod Edest dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Bij kinderen (10 jaar en ouder) die andere Fingolimod-geneesmiddelen gebruiken die in een lagere sterkte verkrijgbaar zijn nemen de fingolimod-fosfaatconcentraties duidelijk dosisproportioneel toe tussen de 0,25 mg en 0,5 mg.

De steady-state fingolimod-fosfaatconcentratie is ongeveer 25% lager bij kinderen (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 kinderen jonger dan 10 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinisch veiligheidsprofiel van fingolimod werd bepaald in muizen, ratten, honden en apen. De belangrijkste doelorganen waren het lymfoïde systeem (lymfopenie en lymfoïde atrofie), longen (toegenomen gewicht, gladde spierhypertrofie bij de bronchoalveolaire splitsing) en hart (negatief chronotroop effect, toename in bloeddruk, perivasculaire veranderingen en myocarddegeneratie) in diverse soorten; bloedvaten (vasculopathie) uitsluitend bij ratten bij doses van 0,15 mg/kg en hoger in een 2-jaars studie, wat ongeveer het 4-voudige betekent gebaseerd op een humaan 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 tot de maximaal getolereerde dosis van 2,5 mg/kg, wat een ongeveer 50-voudige marge betekent gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij de 0,5 mg dosering. In een 2- jaars muizenstudie echter werd een toegenomen incidentie van maligne lymfomen waargenomen bij doses van 0,25 mg/kg en hoger, wat een ongeveer 6-voudige marge betekent 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 heeft 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 een ongeveer 150-voudige marge betekent gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosering van 0,5 mg.

Fingolimod was teratogeen bij de rat wanneer gegeven in doses van 0,1 mg/kg of hoger. Geneesmiddelblootstelling in deze dosis bij ratten was gelijk aan de therapeutische dosis bij patiënten (0,5 mg). De meest voorkomende foetale viscerale afwijkingen omvatten persisterende truncus arteriosus en ventriculair septumdefect. De kans op teratogeniciteit in konijnen kon niet volledig worden beoordeeld, hoewel er een toename in embryofoetale sterfte werd waargenomen bij doses van 1,5 mg/kg en hoger en een afname in levensvatbare foetussen en foetale groeivertraging bij doses van 5 mg/kg. Geneesmiddelblootstelling van konijnen aan deze doses was gelijk aan die in patiënten.

Bij ratten was in de vroege postpartumperiode de F1-generatie jongenoverleving afgenomen bij doseringen, die geen maternale toxiciteit veroorzaakten. De F1-lichaamsgewichten, -ontwikkeling, - gedrag en - vruchtbaarheid werden echter niet beïnvloed.

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 placentabarrière in zwangere konijnen.

<u>Juveniele dierstudies</u>

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). Deze effecten werden niet als nadelig beschouwd. Over het algemeen waren de behandelingsgerelateerde effecten van fingolimod bij juveniele dieren vergelijkbaar met die bij volwassen ratten bij vergelijkbare dosisniveaus. Dit met uitzondering van veranderingen in botmineraaldichtheid en neurologische gedragsstoornissen (verminderde auditieve schrikreactie) waargenomen bij doses van 1,5 mg/kg en hoger bij juveniele dieren en de afwezigheid van gladdespierhypertrofie in de longen van de juveniele ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule vulling
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Zwarte drukinkt
Schellak (E904)
Watervrij alcohol (E1510)
Isopropylalcohol
Butylalcohol
Propyleenglycol (E1520)
Geconcentreerde ammonia-oplossing (E527)
IJzeroxide zwart (E172)
Kaliumhydroxide (E525)

Gele drukinkt
Schellak (E904)
Watervrij alcohol (E1510)
Isopropylalcohol
Butylalcohol
Propyleenglycol (E1520)
Geconcentreerde ammonia-oplossing (E527)
Geel ijzeroxide (E172)

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

Transparante PVC/PVdC-Al blisterverpakingen met 7, 28 of 98 harde capsules.
Transparante PVC/PVdC-Al geperforeerde unit-dosis blisterverpakkingen met 7x 1 harde capsules.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
Edificio World Trade Center
Calle Moll de Barcelona S/N 08039

Barcelona (Catalonië)
Spanje

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

RVG 124756

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 5.1: 21 december 2023