

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Areleptan 0,5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda u obliku fingolimodklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Bijeli do bjelkasti prašak u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine br. 3, duljine približno 16 mm, s oznakom "0,5 mg" otisnutom crnom tintom na žutoj neprozirnoj kapici i sa bijelim neprozirnim tijelom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Areleptan je indiciran kao monoterapija koja modificira tijek bolesti u visoko aktivne relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS) u sljedećim skupinama odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina:

- bolesnici s visoko aktivnom bolešću unatoč cjelovitom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom terapijom koja modificira tijek bolesti (za iznimke i informacije o razdobljima ispiranja vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

ili

- bolesnici s brzim razvojem teške relapsno-remitirajuće multiple skleroze, koja se definira pojavom dva ili više relapsa koji onesposobljuju bolesnika tijekom jedne godine i jednom ili više lezija pojačanih gadolinijevim kontrastnim sredstvom na snimci mozga magnetskom rezonancijom ili značajnim povećanjem broja T2 lezija u usporedbi s prethodnom, nedavno učinjenom magnetskom rezonancijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

U odraslih, preporučena doza lijeka Areleptan je jedna tvrda kapsula od 0,5 mg jedanput na dan.

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 i više godina), preporučena doza ovisi o tjelesnoj težini:

Pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom > 40 kg, preporučena doza lijeka Areleptan je jedna tvrda kapsula od 0,5 mg jedanput na dan.

Druge farmaceutske jačine prikladnije su za primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina s tjelesnom težinom ≤ 40 kg.

Preporučuje se isti oblik praćenja prve doze kao i kod početka liječenja ako se liječenje prekida na:

- 1 ili više dana tijekom prva 2 tjedna liječenja.
- više od 7 dana tijekom 3. i 4. tjedna liječenja.
- više od 2 tjedna nakon mjesec dana liječenja.

Ako prekid liječenja traje kraće od navedenog, liječenje treba nastaviti sljedećom dozom prema planiranom rasporedu (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starija populacija

Areleptan treba primjenjivati s oprezom u bolesnika u dobi od 65 godina i više zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Fingolimod nije bio ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega u pivotalnim ispitivanjima multiple skleroze.

Na temelju ispitivanja kliničke farmakologije, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Areleptan se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3). Iako nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, potreban je oprez kod početka liječenja u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fingolimoda u djece mlađe od 10 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Dostupni su vrlo ograničeni podaci u djece između 10 i 12 godina starosti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen za peroralnu primjenu.

Areleptan se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Tvrde kapsule uvijek treba progutati cijele, bez da ih se otvara.

4.3. Kontraindikacije

- Sindrom imunodeficijencije.
- Bolesnici s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike (što uključuje one koji trenutno primaju imunosupresivnu terapiju ili one koji su imunokompromitirani zbog prethodne terapije).
- Teške aktivne infekcije, aktivne kronične infekcije (hepatitis, tuberkuloza).
- Aktivne zloćudne bolesti.
- Teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij C).
- Bolesnici koji su tijekom prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pectoris, moždani udar/tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca (koje zahtijeva hospitalizaciju) ili zatajenje srca stupnja III/IV prema klasifikaciji New York Heart Association (NYHA) (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s teškim srčanim aritmijama koje zahtijevaju antiaritmijsko liječenje antiaritmicima skupine Ia ili skupine III (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s atrioventrikularnim (AV) blokom drugog stupnja Mobitz tip II ili AV blokom trećeg stupnja ili sa sindromom bolesnog sinusa, ako ne nose elektrostimulator srca (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji imaju početnu vrijednost QTc intervala ≥ 500 msec (vidjeti dio 4.4).

- Tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bradikardija

Početak liječenja rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije, a može biti povezan i s usporenim atrioventrikularnim provođenjem, što uključuje pojavu izoliranih slučajeva prolaznog kompletnog atrioventrikularnog bloka koji se spontano povukao (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Nakon prve doze, usporenje srčane frekvencije započinje u roku od jednog sata i doseže maksimum u roku od 6 sati. Taj učinak nakon doze ustraje nekoliko dana, iako obično u blažem obliku, i obično se povuče u narednim tjednima. S nastavkom primjene prosječna srčana frekvencija se vraća prema početnoj vrijednosti unutar mjesec dana. Međutim, u pojedinim se bolesnika srčana frekvencija možda neće vratiti na početnu vrijednost do kraja prvog mjeseca. Poremećaji provođenja obično su bili prolazni i asimptomatski. Obično nisu zahtijevali terapiju i povukli su se unutar prva 24 sata liječenja. Ako je potrebno, smanjenje srčane frekvencije uzrokovano fingolimodom može se liječiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina.

Kod svih bolesnika treba obaviti EKG i mjerenje krvnog tlaka prije prve doze i 6 sati nakon prve doze lijeka Areleptan. Kod svih bolesnika treba tijekom 6 sati pratiti znakove i simptome bradikardije, uz mjerenje srčane frekvencije i krvnog tlaka svakog sata. Preporučuje se kontinuirano (u stvarnom vremenu; engl. *real-time*) praćenje EKG-om tijekom tog 6-satnog razdoblja.

Iste mjere predostrožnosti kao i za prvu dozu preporučuju se u bolesnika koji se prebacuju s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno.

Ako se nakon uzimanja doze jave simptomi povezani s bradikardijom, treba započeti odgovarajuće kliničko zbrinjavanje i nastaviti praćenje dok se simptomi ne povuku. Ako bolesnik treba farmakološku intervenciju tijekom praćenja prve doze, treba organizirati promatranje preko noći u medicinskoj ustanovi, a praćenje prve doze treba ponoviti nakon druge doze lijeka Areleptan.

Ako je srčana frekvencija nakon 6 sati najniža od trenutka primjene prve doze (što upućuje na to da se još nije očitovao maksimalni farmakodinamički učinak na srce), praćenje treba produžiti za najmanje 2 sata, odnosno dok se srčana frekvencija opet ne poveća. Osim toga, ako je nakon 6 sati srčana frekvencija < 45 otkucaja u minuti u odraslih, < 55 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina ili < 60 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do ispod 12 godina ili ako EKG pokazuje novi nastup AV bloka drugog ili višeg stupnja ili QTc interval ≥ 500 msec, treba obaviti produljeno praćenje (barem preko noći) te nastaviti dok se nalaz ne popravi. Pojava AV bloka trećeg stupnja u bilo kojem trenutku također bi trebala biti povod za produljeno praćenje (barem preko noći).

Učinci na srčanu frekvenciju i atrioventrikularno provođenje mogu se ponovo javiti uslijed ponovnog uvođenja liječenja fingolimodom, ovisno o trajanju prekida i vremenu proteklom od početka liječenja fingolimodom. Isti oblik praćenja prve doze kao i kod početka liječenja preporučuje se ako se liječenje prekida (vidjeti dio 4.2).

U odraslih bolesnika liječenih fingolimodom prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi inverzije T-vala. U slučaju inverzije T-vala liječnik koji je propisao lijek treba provjeriti da nema povezanih znakova ili simptoma ishemijske miokarda. Ako se sumnja na ishemijsku miokarda, preporučuje se potražiti savjet kardiologa.

Zbog rizika od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma ili značajne bradikardije, Areleptan se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sinoatrijalnim blokom, simptomatskom bradikardijom, rekurentnom sinkopom ili srčanim zastojem u anamnezi ili u bolesnika sa značajnim produljenjem QT intervala ($QTc > 470$ ms [odrasle bolesnice], $QTc > 460$ msek [pedijatrijske bolesnice] ili > 450 msek [odrasli i pedijatrijski bolesnici muškog spola]), nekontroliranom hipertenzijom ili teškom apnejom u snu (vidjeti također dio 4.3). U takvih se bolesnika liječenje lijekom Areleptan treba uzeti u obzir samo ako očekivana korist premašuje potencijalni rizik te ako se prije početka liječenja zatražio savjet kardiologa kako bi se odredilo najprimjerenije praćenje. Za početak liječenja preporučuje se produženo praćenje barem preko noći (vidjeti također dio 4.5).

Fingolimod nije bio ispitivan u bolesnika s aritmijama koje zahtijevaju liječenje antiaritmikima klase Ia (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol). Antiaritmici klase Ia i klase III bili su povezani sa slučajevima aritmije *torsades de pointes* u bolesnika s bradikardijom (vidjeti dio 4.3).

Iskustvo s fingolimodom ograničeno je u bolesnika koji primaju istodobnu terapiju beta blokatorima, blokatorima kalcijevih kanala koji snižavaju srčanu frekvenciju (poput verapamila ili diltiazema) ili drugim lijekovima koji mogu sniziti srčanu frekvenciju (npr. ivabradin, digoksin, inhibitori acetilkolinesteraze ili pilokarpin). Budući da je započinjanje liječenja fingolimodom također povezano s usporavanjem srčane frekvencije (vidjeti također dio 4.8, Bradikardija), istodobna primjena tih lijekova tijekom započinjanja liječenja mogla bi biti povezana s teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog mogućeg aditivnog učinka na srčanu frekvenciju, liječenje lijekom Areleptan ne smije se započeti u bolesnika koji se trenutno liječe tim lijekovima (vidjeti također dio 4.5). U takvih se bolesnika liječenje lijekom Areleptan smije razmotriti samo ako očekivane koristi premašuju potencijalne rizike. Ako se razmatra liječenje lijekom Areleptan, prije početka liječenja potrebno je potražiti savjet kardiologa u vezi s prelaskom na lijekove koji ne snižavaju srčanu frekvenciju. Ako se ne može prekinuti terapija koja snižava srčanu frekvenciju, mora se zatražiti savjet kardiologa kako bi se odredilo odgovarajuće praćenje tijekom prve doze, pri čemu se preporučuje produženo praćenje barem preko noći (vidjeti također dio 4.5).

QT-interval

U detaljnom ispitivanju QT intervala sa dozama od 1,25 ili 2,5 mg fingolimoda u stanju dinamičke ravnoteže, kada je negativan kronotropni učinak fingolimoda još uvijek bio prisutan, liječenje fingolimodom rezultiralo je produljenjem QTc intervala, s gornjom granicom 90 %-tnog CI $\leq 13,0$ ms. Ne postoji povezanost fingolimoda i produljenja QTc intervala s odnosom doza- odgovor ili ekspozicija-odgovor. Nema dosljednih znakova koji bi upućivali na povećanu incidenciju odstupanja od raspona QTc intervala (engl. *QTcI outliers*), bilo apsolutne ili promjene od početne vrijednosti, povezanih s terapijom fingolimodom.

Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. U ispitivanjima multiple skleroze, nisu bili uočeni klinički značajni učinci na produljenje QTc intervala, ali bolesnici s rizikom za produljenje QT intervala nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Lijekove koji mogu produljiti QTc interval uputno je izbjegavati u bolesnika s relevantnim čimbenicima rizika, na primjer, hipokalijemijom ili kongenitalnim produljenjem QT intervala.

Imunosupresivni učinci

Fingolimod ima imunosupresivni učinak koji predisponira bolesnike na rizik od infekcije, uključujući oportunističke infekcije koje mogu biti smrtonosne te povećava rizik od razvoja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kožnih. Liječnici trebaju pažljivo pratiti bolesnike, posebno one s istovremenim stanjima ili poznatim čimbenicima, kao što je prethodna imunosupresivna terapija. Ako se sumnja na taj rizik, liječnik treba razmotriti prekid liječenja od slučaja do slučaja (vidjeti također dio 4.4 „Infekcije“ i „Kožne neoplazme“ i dio 4.8 „Limfomi“).

Infekcije

Ključni farmakodinamički učinak fingolimoda je o dozi ovisno smanjenje broja perifernih limfocita na 20-30 % od početnih vrijednosti. To se događa zbog reverzibilne sekvestracije limfocita u limfoidnim tkivima (vidjeti dio 5.1).

Prije početka liječenja lijekom Areleptan, potrebno je imati recentni nalaz kompletne krvne slike (KKS) (tj. unutar posljednjih 6 mjeseci ili nakon prekida prethodne terapije). Preporučuje se učiniti KKS i periodički tijekom liječenja, nakon 3 mjeseca i najmanje jednom godišnje nakon toga, te u slučaju znakova infekcije. Ako se utvrdi apsolutni broj limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$, terapiju je potrebno prekinuti do oporavka, budući da je i u kliničkim ispitivanjima terapija fingolimodom bila prekinuta u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$.

Početak terapije lijekom Areleptan treba odgoditi u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom dok se ona ne izliječi.

Učinci fingolimoda na imunološki sustav mogli bi povećati rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji imaju simptome infekcije tijekom terapije, potrebno je poduzeti učinkovite dijagnostičke i terapijske mjere. Prilikom procjene bolesnika sa sumnjom na infekciju koja bi mogla biti ozbiljna, potrebno je razmotriti upućivanje liječniku s iskustvom u liječenju infekcija. Za vrijeme liječenja, bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave simptome infekcije svome liječniku.

Potrebno je razmotriti prekidanje terapije lijekom Areleptan ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju i prije ponovnog uvođenja terapije uzeti u obzir omjer koristi i rizika.

Eliminacija fingolimoda nakon prekida terapije može trajati do dva mjeseca, stoga tijekom tog razdoblja treba nastaviti pratiti bolesnika zbog mogućih infekcija. Bolesnike je potrebno uputiti da prijave simptome infekcije u razdoblju do 2 mjeseca nakon prestanka primjene fingolimoda.

Infekcija herpes virusom

Ozbiljni, po život opasni, a ponekad i smrtonosni slučajevi encefalitisa, meningitisa ili meningoencefalitisa uzrokovani virusima *Herpes simplex* i *Varicella zoster* pojavili su se s fingolimodom u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Ako se pojave herpesni encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Areleptan i primijeniti odgovarajuće liječenje za ove infekcije.

Prije liječenja lijekom Areleptan, u bolesnika je potrebno ocijeniti imunitet na varicellu (vodene kozice). Preporučuje se da se bolesnici koji nemaju vodene kozice u anamnezi potvrđene od zdravstvenog radnika ili dokumentaciju o provedenom potpunom ciklusu cijepljenja cjepivom protiv varicele testiraju na protutijela na varicellazoster virus (VZV) prije nego što započnu liječenje fingolimodom. Prije početka liječenja lijekom Areleptan, preporučuje se provesti potpuni ciklus cijepljenja cjepivom protiv varicelle za bolesnike negativne na protutijela (vidjeti dio 4.8). Započinjanje liječenja fingolimodom treba odgoditi za 1 mjesec kako bi se omogućio potpuni učinak cijepljenja.

Kriptokokni meningitis

Slučajevi kriptokoknog meningitisa (gljivične infekcije), ponekad fatalni, zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet nakon približno 2 - 3 godine liječenja, iako je izravna veza s trajanjem liječenja nepoznata (vidjeti dio 4.8). Bolesnike sa simptomima i znakovima koji odgovaraju kriptokoknom meningitisu (npr. glavobolja popraćena mentalnim promjenama kao što su konfuzija, halucinacije i/ili promjene osobnosti) potrebno je odmah dijagnostički ocijeniti. Ako se dijagnosticira kriptokokni meningitis, primjenu fingolimoda treba obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju. Potrebno je provesti multidisciplinarne konzultacije (tj. sa specijalistom za zarazne bolesti) ako je opravdano ponovno započinjanje terapije fingolimodom.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) zabilježena je uz liječenje fingolimodom nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV), koja može biti smrtonosna ili imati za posljedicu tešku onesposobljenost. Slučajevi PML-a pojavili su se nakon otprilike 2-3 godine liječenja monoterapijom bez prethodnog izlaganja natalizumabu. Iako se čini da procijenjeni rizik raste s kumulativnom izloženošću tijekom vremena, izravna veza s trajanjem liječenja je nepoznata. Dodatni slučajevi PML-a su se pojavili u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom, koji već ima poznatu poveznicu s PML-om. PML se može javiti samo u prisutnosti infekcije JCV-om. Ako se provodi testiranje na JCV, potrebno je imati u vidu da utjecaj limfopenije na točnost testiranja na anti-JCV antitijela nije bio ispitivan u bolesnika liječenih fingolimodom. Valja također napomenuti da negativan test na anti-JCV antitijela ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om. Prije početka liječenja fingolimodom potrebno je imati početnu snimku MR-om (obično napravljenu unutar 3 mjeseca) kao referencu. Nalazi MR-a mogu biti očigledni prije kliničkih znakova ili simptoma. Tijekom rutinskog MR-a (u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama) liječnici trebaju obratiti pozornost na lezije koje upućuju na PML. MR se može smatrati dijelom povećanog opreza u bolesnika za koje se smatra da su izloženi povećanom riziku od PML-a. U bolesnika liječenih fingolimodom zabilježeni su slučajevi asimptomatske PML na temelju nalaza MR-a i pozitivne DNK JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini. Ako postoji sumnja na PML, potrebno je odmah napraviti MRu dijagnostičke svrhe, a liječenje fingolimodom obustaviti dok se ne isključi PML.

Infekcija humanim papiloma virusom

Infekcije humanim papiloma virusom (HPV), uključujući papilome, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om, prijavljene su tijekom liječenja fingolimodom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda, potrebno je razmotriti cijepljenje protiv HPV-a prije početka liječenja fingolimodom uzimajući u obzir preporuke za cijepljenje. Preporučuje se probir na rak, uključujući PAPA test, prema standardu medicinske skrbi.

Makularni edem

Makularni edem sa ili bez simptomima poremećaja vida bio je prijavljen u 0,5 % bolesnika liječenih fingolimodom od 0,5 mg, a javljao se pretežno u prva 3-4 mjeseca terapije (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje učiniti oftalmološki pregled 3-4 mjeseca nakon početka terapije. Ako bolesnici prijave smetnje vida u bilo kojem trenutku dok primaju terapiju, treba učiniti pregled fundusa, uključujući makulu.

Bolesnici s uveitisom u anamnezi i bolesnici sa dijabetesom mellitusom imaju povećan rizik od makularnog edema (vidjeti dio 4.8). Fingolimod nije bio ispitivan u bolesnika oboljelih od multiple skleroze koji su istodobno imali i dijabetes mellitus. Bolesnicima s multiplom sklerozom i istodobnim dijabetesom mellitusom ili uveitisom u anamnezi preporučuje se učiniti oftalmološki pregled prije početka terapije i da obaviti redovite kontrolne preglede tijekom liječenja.

Nastavak liječenja u bolesnika s makularnim edemom nije bio ocijenjen. Ako se u bolesnika razvije makularni edem, preporučuje se prekinuti primjenu lijeka Areleptan. Kod odlučivanja o tome treba li nakon povlačenja makularnog edema ponovno započeti terapiju ili ne, potrebno je uzeti u obzir potencijalne koristi i rizike za pojedinog bolesnika.

Oštećenje jetre

Povišeni jetreni enzimi, osobito alanin aminotransaminaza (ALT), ali i gama glutamiltransferaza (GGT) i aspartat transaminaza (AST) zabilježeni su u bolesnika s multiplom sklerozom liječenih fingolimodom. Također su zabilježeni slučajevi akutnog zatajenja jetre koji su zahtijevali transplantaciju jetre i slučajevi klinički značajnog oštećenja jetre. Znakovi oštećenja jetre, uključujući izrazito povišene serumske jetrene enzime i povišeni ukupni bilirubin, pojavili su se već deset dana nakon prve doze, a zabilježeni su i nakon dulje uporabe. U kliničkim ispitivanjima, povišenje ALT-a u vrijednosti trostruko većoj od gornje granice normale (GGN) ili višoj javilo se u 8,0% odraslih bolesnika liječenih fingolimodom od 0,5 mg u usporedbi s 1,9% bolesnika liječenih placebom. Povišenje do vrijednosti peterostruko veće od GGN pojavilo se u 1,8% bolesnika liječenih

fingolimodom te u 0,9% bolesnika liječenih placebom. U kliničkim ispitivanjima, terapija fingolimodom bila je prekinuta ako je povišenje bilo veće od peterostruke vrijednosti GGN. Uz ponovnu primjenu lijeka u nekih je bolesnika došlo do ponovnog povišenja jetrenih transaminaza, što ukazuje na povezanost s fingolimodom. U kliničkim ispitivanjima povišenje transaminaza javljalo se u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja, iako ih se većina javila tijekom prvih 12 mjeseci. Razine transaminaza u serumu vratile su se na normalne vrijednosti unutar približno 2 mjeseca nakon prestanka primjene fingolimoda.

Fingolimod nije bio ispitivan u bolesnika s postojećim teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se koristiti u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda potrebno je odgoditi početak terapije u bolesnika s aktivnim virusnim hepatitisom dok ne dođe do remisije.

Prije početka terapije potreban je recentan (tj. ne stariji od 6 mjeseci) nalaz razine transaminaza i bilirubina. U odsutnosti kliničkih simptoma, jetrene transaminaze i serumski bilirubin potrebno je pratiti u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu terapije te periodički nakon toga do 2 mjeseca nakon prekida primjene lijeka Fingolimod Pharamselect. U odsutnosti kliničkih simptoma, ako su transaminaze jetre više od 3, ali manje od 5 puta veće od GGN-a bez povećanja serumskog bilirubina, potrebno je uvesti češće praćenje, uključujući mjerenje serumskog bilirubina i alkalne fosfataze (ALP), kako bi se utvrdilo dolazi li do daljnjih povećanja i kako bi se utvrdilo je li prisutna druga etiologija disfunkcije jetre. Ako su jetrene transaminaze najmanje 5 puta više od GGN-a ili najmanje 3 puta više od GGN-a uz bilo kakvo povećanje bilirubina u serumu, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Areleptan. Potrebno je nastaviti s praćenjem funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući i otkrivanje drugog uzroka disfunkcije jetre), liječenje lijekom Areleptan se može ponovno započeti na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.

Kod bolesnika koji razviju simptome koji upućuju na disfunkciju jetre, kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, umor, anoreksija ili žutica i/ili tamna mokraća, potrebno je odmah provjeriti jetrene enzime i bilirubin, a liječenje treba prekinuti ako se potvrdi značajno oštećenje jetre. Liječenje se ne smije nastaviti osim ako se ne utvrdi vjerojatnost neke druge etiologije za znakove i simptome oštećenja jetre.

Iako nema podataka koji bi potvrdili da su bolesnici s već postojećom bolešću jetre izloženi povećanom riziku od razvoja povišenih vrijednosti testova jetrene funkcije tijekom primjene fingolimoda, potreban je oprez pri primjeni lijeka Areleptan u bolesnika sa značajnom bolešću jetre u anamnezi.

Učinci na krvni tlak

Bolesnici s hipertenzijom koja nije regulirana lijekovima bili su isključeni su iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet, a za bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom indiciran je poseban oprez ako se liječe lijekom Areleptan.

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, bolesnici liječeni fingolimodom od 0,5 mg imali su prosječno povećanje sistoličkog tlaka od približno 3 mmHg, a dijastoličkog približno 1 mmHg, što je prvi put uočeno otprilike 1 mjesec nakon početka liječenja te je ustrajalo s nastavkom liječenja. U dvogodišnjem placebo kontroliranom ispitivanju, hipertenzija je bila prijavljena kao štetan događaj u 6,5 % bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg i u 3,3 % bolesnika koji su primali placebo. Stoga je potrebno krvni tlak redovito pratiti tijekom liječenja.

Učinci na dišni sustav

Manja, o dozi ovisna smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena (FEV₁) i difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid (DLCO) zabilježena su kod liječenja fingolimodom počevši od 1. mjeseca, a nakon toga su ostala stabilna. Areleptan treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom respiratornom bolešću, plućnom fibrozom i kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (vidjeti dio 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) zabilježeni su uz dozu od 0,5 mg u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni simptomi uključuju iznenadni nastup teške glavobolje, mučninu, povraćanje, promjenu mentalnog stanja, smetnje u vidu i napadaje. Simptomi PRES-a obično su reverzibilni, ali mogu se razviti u ishemijski moždani udar ili moždano krvarenje. Ogađanje dijagnoze i liječenja može dovesti do trajnih neuroloških posljedica. Ako se sumnja na PRES, liječenje lijekom Areleptan treba prekinuti.

Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Nisu provedena ispitivanja za ocjenjivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene fingolimoda kada se bolesnici prebacuju s liječenja teriflunomidom, dimetilfumaratom ili alemtuzumabom na liječenje fingolimodom. Prilikom prebacivanja bolesnika s druge terapije koja mijenja tijek bolesti na Areleptan, moraju se razmotriti poluvijek eliminacije i način djelovanja te druge terapije da bi se izbjegao aditivni imunološki učinak i istovremeno minimizirao rizik od reaktivacije bolesti. Preporučuje se učiniti KKS prije početka liječenja lijekom Areleptan kako bi se provjerilo da su se imunološki učinci prethodne terapije (tj. citopenija) povukli.

Liječenje lijekom Areleptan općenito se može započeti odmah nakon prekida uzimanja interferona ili glatirameracetata.

Za dimetilfumarat, razdoblje ispiranja mora biti dostatno za oporavak KKS-a prije nego što započne liječenje lijekom Areleptan.

Zbog dugog poluvijeka eliminacije natalizumaba, eliminacija obično traje do 2 - 3 mjeseca nakon prekida primjene. Teriflunomid se također sporo eliminira iz plazme. Bez postupka ubrzane eliminacije, klirens teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko mjeseci do 2 godine. Preporučuje se postupak ubrzane eliminacije kako je definiran u sažetku opisa svojstava lijeka za teriflunomid, u suprotnom razdoblje ispiranja ne smije biti kraće od 3,5 mjeseca. Potreban je oprez oko potencijalnih istodobnih imunoloških učinaka kada bolesnici prelaze sa natalizumaba ili teriflunomida na Areleptan.

Alemtuzumab ima snažne i produljene imunosupresivne učinke. Budući da je stvarno trajanje ovih učinaka nepoznato, ne preporučuje se započinjanje liječenja lijekom Areleptan nakon alemtuzumaba, osim ako koristi takvog liječenja jasno nadmašuju rizike za pojedinog bolesnika.

Odluku o primjeni produljene istodobne terapije kortikosteroidima treba donijeti nakon pažljivog razmatranja.

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP450

Kombinaciju fingolimoda i snažnih induktora CYP450 potrebno je oprezno primjenjivati. Istodobna primjena s gospinom travom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Zloćudne bolesti

Kožne zloćudne bolesti

Slučajevi bazocelularnog karcinoma (BCC) i drugih kožnih neoplazmi, uključujući maligni melanom, karcinom pločastih stanica, Kaposijev sarkom i karcinom Merkelovih stanica zabilježeni su u bolesnika koji primaju fingolimod (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pomno pratiti pojavu kožnih lezija te se preporučuje provesti pregled kože na početku uzimanja lijeka, a zatim svakih 6 do 12 mjeseci prema kliničkoj prosudbi. Bolesnika treba uputiti dermatologu ako se otkriju sumnjive lezije.

Budući da postoji potencijalni rizik od malignih izraslina kože, bolesnike liječene fingolimodom potrebno je upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svjetlosti bez zaštite. Ovi bolesnici ne smiju primati istodobnu fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju.

Limfomi

Bilo je slučajeva limfoma u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Prijavljeni slučajevi bili su heterogeni po prirodi, uglavnom ne-Hodgkinovi limfomi, uključujući limfome B-stanica i T-stanica. Zabilježeni su slučajevi kožnog T-staničnog limfoma (fungoidna mikoza). Zabilježen je i slučaj B-staničnog limfoma pozitivnog na Epstein-Barr virus (EBV) koji je završio smrću. Ako se sumnja na limfom, liječenje treba prekinuti.

Žene reproduktivne dobi

Zbog rizika za fetus, fingolimod je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Prije početka liječenja, žene reproduktivne dobi moraju biti informirane o riziku za fetus, moraju imati negativan rezultat testa na trudnoću i moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 2 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6 te informacije sadržane u Informativnom paketu za liječnike).

Tumefaktivne lezije

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi tumefaktivnih lezija povezanih s relapsom multiple skleroze. U slučaju teških relapsa potrebno je napraviti snimku mozga magnetskom rezonancijom (MR) kako bi se isključile tumefaktivne lezije. Liječnik treba razmotriti prekid liječenja od slučaja do slučaja uzimajući u obzir individualne koristi i rizike.

Povratak aktivnosti bolesti (povratni tj. rebound“ učinak) nakon prekida primjene fingolimoda

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su zapažena teška pogoršanja bolesti u nekih bolesnika koji su prestali uzimati fingolimod. To je općenito primijećeno unutar 12 tjedana nakon prestanka uzimanja fingolimoda, ali je također zabilježeno i do 24 tjedna nakon prestanka uzimanja fingolimoda. Stoga je potreban oprez pri prekidu terapije fingolimodom. Ako se smatra neophodnim prekinuti liječenje fingolimodom, postoji mogućnost ponovne pojave iznimno visoke aktivnosti bolesti

, a bolesnike treba nadzirati zbog mogućih relevantnih znakova i simptoma te započeti odgovarajuće liječenje prema potrebi (vidjeti „Prekid terapije“ u nastavku).

Prekid terapije

Ako se donese odluka o prekidu liječenja lijekom Areleptan, potrebno je razdoblje od 6 tjedana bez terapije, na temelju poluvijeka, kako bi se fingolimod uklonio iz cirkulacije (vidjeti dio 5.2). Broj limfocita progresivno se vraća u normalni raspon u većine bolesnika unutar 1-2 mjeseca od prekida terapije (vidjeti dio 5.1), iako potpuni oporavak u nekih bolesnika može potrajati znatno dulje.

Početak

liječenja nekim drugim lijekom tijekom ovog razdoblja imat će za posljedicu istodobnu ekspoziciju fingolimodu. Uporaba imunosupresiva ubrzo nakon prekida terapije fingolimodom mogla bi dovesti do aditivnog učinka na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

Prilikom prekida terapije oprez je također potreban i zbog rizika od povratnog učinka (vidjeti „Povratak aktivnosti bolesti (povratni tj. „rebound“ učinak) nakon prekida primjene fingolimoda“ iznad). Ako se smatra da je neophodno prekinuti primjenu lijeka Areleptan tijekom tog vremena u bolesnika je potrebno pratiti relevantne znakove mogućeg povratnog učinka.

Utjecaj na serološke pretrage

Budući da fingolimod smanjuje broj limfocita u krvi putem preraspodjele u sekundarnim limfoidnim organima, broj limfocita u perifernoj krvi ne može se koristiti za procjenu stanja pojedinačne podskupine limfocita bolesnika liječenog fingolimodom. Za laboratorijske pretrage koje uključuju korištenje cirkulirajućih mononuklearnih stanica potrebna je veća količina krvi zbog smanjenja broja cirkulirajućih limfocita.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika sličan je profilu u odraslih, stoga se upozorenja i mjere opreza za odrasle primjenjuju i na pedijatrijske bolesnike.

Posebno je potrebno paziti na sljedeće kada se pedijatrijskim bolesnicima propisuje Areleptan:

- Potrebno je pridržavati se mjera opreza kod primjene prve doze (vidjeti "Bradikardija" u prethodnom tekstu). Iste mjere opreza kao i za prvu dozu preporučuju se u bolesnika koji se prebacuju s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno.
- U kontroliranom pedijatrijskom ispitivanju D2311 zabilježeni su slučajevi napadaja, anksioznosti, depresivnog raspoloženja i depresije s višom incidencijom u bolesnika liječenih fingolimodom u usporedbi s bolesnicima liječenim interferonom beta-1a. Potreban je oprez u ovoj podskupini populacije (vidjeti „Pedijatrijska populacija“ u dijelu 4.8).
- Blaga izolirana povišenja bilirubina zabilježena su u pedijatrijskih bolesnika koji su primali fingolimod.
- Preporučuje se da pedijatrijski bolesnici dovrše sva cijepljenja u skladu s važećim smjernicama za imunizaciju prije početka terapije lijekom Areleptan (vidjeti "Infekcije" u prethodnom tekstu).
- Dostupni su vrlo ograničeni podaci u djece između 10 i 12 godina, težine manje od 40 kg ili stupnja razvoja po Tannerovoj ljestvici < 2 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Potreban je oprez u ovim podskupinama zbog vrlo ograničenog znanja dostupnog iz kliničkih ispitivanja.
- Podaci o sigurnosti dugoročne primjene u pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapija antineoplasticima, imunomodulatorima ili imunosupresivima

Liječenje antineoplasticima, imunomodulatorima ili imunosupresivima ne smije se provoditi istodobno s fingolimodom zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Potreban je oprez i kod prebacivanja bolesnika s dugodjelujućih terapija s imunološkim učincima kao što su natalizumab, teriflunomid ili mitoksantron (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze istodobno liječenje relapsa kratkotrajnom primjenom kortikosteroida nije bilo povezano s povećanom stopom infekcija.

Cijepljenje

Tijekom i do dva mjeseca nakon terapije fingolimodom cijepljenje bi moglo biti manje učinkovito. Primjena živih atenuiranih cjepiva može predstavljati rizik za razvoj infekcije pa je zbog toga treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Lijekovi koji izazivaju bradikardiju

Fingolimod je bio ispitivan u kombinaciji s atenololom i diltiazemom. Kada se fingolimod upotrebljavao s atenololom u ispitivanju interakcija u zdravih dobrovoljaca, došlo je do dodatnog smanjenja srčane frekvencije za 15% na početku liječenja fingolimodom, a taj učinak nije bio zamijećen s diltiazemom. Ne smije se započinjati liječenje fingolimodom u bolesnika koji primaju beta blokatore ili druge lijekove koji bi mogli usporiti srčanu frekvenciju, kao što su antiaritmičici klase Ia i III, blokatori kalcijevih kanala (poput verapamila ili diltiazema), ivabradin, digoksin, antikolinesteraze ili pilokarpin, zbog mogućih aditivnih učinaka na srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se u takvih bolesnika razmatra liječenje fingolimodom, treba zatražiti savjet kardiologa oko prebacivanja na lijekove koji ne snižavaju srčanu frekvenciju ili oko odgovarajućeg praćenja za početak liječenja, pri čemu se preporučuje barem praćenje preko noći, ako se ne može prekinuti uzimanje lijeka koji snižava srčanu frekvenciju.

Farmakokinetičke interakcije – utjecaj drugih lijekova na fingolimod

Fingolimod se metabolizira uglavnom putem CYP4F2. Drugi enzimi poput CYP3A4 također mogu doprinijeti njegovom metabolizmu, osobito u slučaju snažne indukcije CYP3A4. Ne očekuje se da bi potentni inhibitori transportnih proteina utjecali na bioraspoloživost fingolimoda. Istodobna primjena fingolimoda s ketokonazolom dovela je do povećanja ekspozicije (AUC) fingolimodu i fingolimodfosfatu od 1,7 puta inhibicijom CYP4F2. Potrebno je postupiti oprezno kod primjene lijekova koji mogu inhibirati CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, neki makrolidi poput klaritromicina ili telitromicina).

Istodobna primjena karbamazepina 600 mg dvaput na dan u stanju dinamičke ravnoteže i jednokratne doze fingolimoda 2 mg smanjila je AUC fingolimoda i njegovog metabolita za otprilike 40%. Drugi snažni induktori enzima CYP3A4, na primjer rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz i gospina trava, mogu smanjiti AUC fingolimoda i njegovog metabolita barem do te mjere. Budući da bi to potencijalno moglo narušiti djelotvornost, potreban je oprez kod njihove istodobne primjene. Istodobna primjena s gospinom travom se, međutim, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije – utjecaj fingolimoda na druge lijekove

Malo je vjerojatno da bi fingolimod stupao u interakcije s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem enzima CYP450 ili sa supstratima glavnih transportnih proteina.

Istodobna primjena fingolimoda s ciklosporinom nije uzrokovala nikakvu promjenu u ekspoziciji ciklosporinu ili fingolimodu. Stoga se ne očekuje da bi fingolimod promijenio farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4.

Istodobna primjena fingolimoda s oralnim kontraceptivima (etinilestradiolom i levonorgestrelom) nije uzrokovala nikakvu promjenu u ekspoziciji oralnom kontraceptivu. Nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, međutim, ne očekuje se da bi fingolimod mogao imati učinak na ekspoziciju tim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u žena

Fingolimod je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Stoga, prije početka liječenja u žena reproduktivne dobi, mora se imati negativan rezultat testa za trudnoću, te je potrebno osigurati savjetovanje o ozbiljnom riziku za fetus. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 2 mjeseca nakon prekida liječenja lijekom Areleptan, budući da po završetku liječenja treba približno 2 mjeseca da se fingolimod eliminira iz tijela (vidjeti dio 4.4).

Specifične mjere također su uključene u informativni paket za liječnike. Te se mjere moraju primijeniti prije propisivanja fingolimoda bolesnicama te tijekom liječenja.

Kada se prekida liječenje fingolimodom zbog planiranja trudnoće, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Na temelju iskustva u ljudi, podaci iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je primjena fingolimoda povezana s dvostruko povećanim rizikom od većih kongenitalnih malformacija kada se primjenjuje tijekom trudnoće u usporedbi sa stopom uočenom u općoj populaciji (2 - 3 %; EUROCAT).

Najčešće su prijavljene sljedeće veće malformacije:

- urođena bolest srca kao što su atrijski i ventrikularni septalni defekt, Fallotova tetralogija
- bubrežni poremećaji
- mišićno-koštani poremećaji

Nema podataka o učincima fingolimoda na trudove i porod.

Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i gubitak fetusa i oštećenja organa, osobito perzistirajući truncus arteriosus i ventrikularni septalni defekt (vidjeti dio 5.3). Nadalje, zna se da je receptor na koji fingolimod djeluje (receptor za sfigozin 1-fosfat) uključen u razvoj krvnih žila tijekom embriogeneze.

Posljedično, fingolimod je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Potrebno je prekinuti primjenu fingolimoda 2 mjeseca prije planiranja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Ako žena zatrudni tijekom

liječenja, primjena fingolimoda mora se prekinuti. Potrebno je dati medicinski savjet u vezi s rizikom od štetnih učinaka na fetus povezanih s liječenjem te je potrebno provesti ultrazvučne preglede.

Dojenje

Fingolimod se izlučuje u mlijeku životinja kod kojih je primjenjivan za vrijeme laktacije (vidjeti dio 5.3). Zbog moguće pojave ozbiljnih nuspojava na fingolimod u dojenčadi, žene koje uzimaju Areleptan ne smiju dojiti.

Plodnost

Podaci iz pretkliničkih ispitivanja ne ukazuju na to da bi fingolimod mogao biti povezan s povećanim rizikom od smanjene plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Areleptan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, na početku liječenja može se povremeno pojaviti omaglica ili pospanost. Na početku liječenja lijekom Areleptan preporučuje se promatranje bolesnika tijekom razdoblja od 6 sati (vidjeti dio 4.4 „Bradiaritmija“).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 10\%$) za dozu od 0,5 mg bile su glavobolja (24,5%), povišenje jetrenih enzima (15,2%), proljev (12,6%), kašalj (12,3%), gripa (11,4%), sinusitis (10,9%) i bol u leđima (10,0%).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nuspojave proizašle iz spontanijh prijava nuspojava ili slučajeva iz literature u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u nastavku. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem redoslijedu po ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Gripa Sinusitis
Često	Infekcije virusom herpesa Bronhitis Tinea versicolor
Manje često	Upala pluća
Nepoznato	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)** Kriptokokne infekcije**
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorevine (uključujući ciste i polipe)	
Često	Bazocelularni karcinom
Manje često	Maligni melanom****
Rijetko	Limfom*** Karcinom pločastih stanica****
Vrlo rijetko	Kaposijev sarkom****
Nepoznato	Karcinom Merkelovih stanica***
Poremećaji krvi i limfnog sustava	

Često	Limfopenija Leukopenija
Manje često	Trombocitopenija
Nepoznato	Autoimuna hemolitička anemija*** Periferni edem***
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip, urtikariju i angioedem nakon početka liječenja***
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Depresija
Manje često	Depresivno raspoloženje
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Vrtoglavica Migrena
Manje često	Epileptički napadaj
Rijetko	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*
Nepoznato	Teška egzacerbacija bolesti nakon prekida primjene fingolimoda ***
Poremećaji oka	
Često	Zamagljen vid
Manje često	Makularni edem
Srčani poremećaji	
Često	Bradikardija Atrioventrikularni blok
Vrlo rijetko	Inverzija T-vala***
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Kašalj
Često	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Proljev
Manje često	Mučnina***
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Akutno zatajenje jetre***
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Ekcem Alopecija Pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Bol u leđima
Često	Mialgija Artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Astenija
Pretrage	
Vrlo često	Povišenje jetrenih enzima (povišeni alanin transaminaza, gama glutamil transferaza, aspartat transaminaza)
Često	Smanjena težina*** Povišeni trigliceridi u krvi

Manje često	Smanjeni broj neutrofila
*	Kategorija učestalosti temeljila se na procijenjenoj izloženosti od približno 10 000 bolesnika fingolimodu u svim kliničkim ispitivanjima.
**	PML i kriptokokne infekcije (uključujući slučajeve kriptokoknog meningitisa) zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).
***	Nuspojave iz spontanijih prijava i literature.
****	Kategorija učestalosti i procjena rizika temeljile su se na procijenjenoj izloženosti više od 24 000 bolesnika fingolimodu 0,5 mg u svim kliničkim ispitivanjima.

Opis izabranijih nuspojava

Infekcije

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze ukupna stopa infekcija (65,1%) pri dozi od 0,5 mg bila je slična kao i u skupini koja je primala placebo. Međutim, infekcije donjih dišnih puteva, prvenstveno bronhitis te u manjoj mjeri infekcija herpesom i upala pluća, bile su češće u bolesnika liječenih fingolimodom.

Neki slučajevi diseminirane infekcije herpesom, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljeni su čak i pri dozi od 0,5 mg.

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi infekcija oportunističkim patogenima, kao što su virusni (npr. virus varicella zoster [VZV], virus John Cunningham [JCV] koji uzrokuje progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju te virus herpes simpleksa [HSV]), gljivični (npr. kriptokoki uključujući kriptokokni meningitis) ili bakterijski (npr. atipična mikobakterija), od kojih su neki bili fatalni (vidjeti dio 4.4).

Infekcije humanim papiloma virusom (HPV), uključujući papilome, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om, prijavljene su tijekom liječenja fingolimodom u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda, potrebno je razmotriti cijepljenje protiv HPV-a prije početka liječenja fingolimodom uzimajući u obzir preporuke za cijepljenje. Preporučuje se probir na rak, uključujući PAPA test, prema standardu medicinske skrbi.

Makularni edem

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze makularni edem pojavio se u 0,5% bolesnika liječenih preporučenom dozom od 0,5 mg te u 1,1% bolesnika liječenih višom dozom od 1,25 mg. Većina slučajeva dogodila se u roku od prva 3-4 mjeseca liječenja. Neki su bolesnici imali zamućen vid ili smanjenu vidnu oštrinu, ali drugi su slučajevi bili asimptomatski i dijagnosticirani na redovitom oftalmološkom pregledu. Makularni edem uglavnom se poboljšao ili povukao spontano nakon prekida liječenja. Rizik od ponovne pojave nakon ponovne primjene fingolimoda nije bio ocijenjen.

Incidencija makularnog edema povećana je u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s uveitisom u anamnezi (17 % kod bolesnika s uveitisom u anamnezi naspram 0,6 % bez uveitisa u anamnezi). Fingolimod nije bio ispitan u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s istodobno prisutnim dijabetesom mellitusom, bolešću koja je povezana s povećanim rizikom od makularnog edema (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s transplantiranim bubregom, u koja su bili uključeni bolesnici oboljeli od dijabetesa mellitusa, liječenje fingolimodom u dozama od 2,5 mg i 5 mg dovelo je do dvostrukog povećanja incidencije makularnog edema.

Bradiaritmija

Početak liječenja rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije, a može biti povezano i s produljenim atrioventrikularnim provođenjem. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, maksimalno sniženje srčane frekvencije opaženo je unutar 6 sati od početka liječenja, uz usporenje srednje vrijednosti srčane frekvencije od 12 do 13 otkucaja u minuti kod fingolimoda 0,5 mg. Srčana frekvencija ispod 40 otkucaja u minuti u odraslih i ispod 50 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika rijetko je opažena u bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg. Prosječna srčana frekvencija se vratila prema početnoj vrijednosti unutar mjesec dana kronične terapije. Bradikardija je

općenito bila asimptomatska, ali neki su bolesnici osjetili blage do umjerene simptome, uključujući hipotenziju, omaglicu, umor i/ili palpitacije, a koji su se povukli unutar prva 24 sata od početka terapije (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze atrioventrikularni blok prvog stupnja (produljeni PR interval u EKG-u) bio je uočen nakon početka liječenja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima u odraslih pojavio se u 4,7 % bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg, u 2,8 % bolesnika koji su primali intramuskularni interferon beta-1a i u 1,6 % bolesnika koji su primali placebo. Atrioventrikularni blok drugog stupnja bio je uočen u manje od 0,2% odraslih bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg. Nakon stavljanja lijeka u promet, tijekom 6-satnog razdoblja praćenja nakon prve doze fingolimoda, uočeni su izolirani slučajevi prolaznog potpunog AV bloka koji se spontano povukao. Bolesnici su se spontano oporavili. Poremećaji u provođenju uočeni kako u kliničkim ispitivanjima tako i nakon stavljanja lijeka u promet obično su bili prolazni, asimptomatski i povukli su se unutar prva 24 sata od početka liječenja. Iako kod većine bolesnika nije bila potrebna liječnička intervencija, jedan je bolesnik koji je uzimao fingolimod 0,5 mg primio izoprenalin zbog asimptomatskog atrioventrikularnog bloka drugog stupnja tipa Mobitz I.

Nakon stavljanja lijeka u promet, unutar 24 sata od prve doze javili su se izolirani događaji odgođenog nastupa, koji su uključivali prolaznu asistoliju i neobjašnjenu smrt. Ti su slučajevi nejasni zbog konkomitatnih lijekova i/ili bolesti koja je od ranije postojala. Povezanost takvih događaja s fingolimodom nije sigurna.

Krvni tlak

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, fingolimod 0,5 mg je bio povezan s prosječnim povišenjem sistoličkog tlaka od približno 3 mmHg te dijastoličkog tlaka od približno 1 mmHg, koje se pojavilo približno mjesec dana nakon početka liječenja. To je povišenje trajalo i s nastavkom liječenja. Hipertenzija je bila prijavljena u 6,5% bolesnika koji su primali fingolimod od 0,5 mg i u 3,3% bolesnika koji su primali placebo. Nakon stavljanja lijeka u promet, unutar prvog mjeseca od početka liječenja te prvog dana liječenja, bilo je prijavljenih slučajeva hipertenzije koji mogu zahtijevati liječenje antihipertenzivima ili prekid uzimanja fingolimoda (vidjeti također dio 4.4, Učinci na krvni tlak).

Funkcija jetre

Povišenje razine jetrenih enzima zabilježeno je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika oboljelih od multiple skleroze liječenih fingolimodom. U kliničkim ispitivanjima u 8,0% odnosno 1,8% odraslih bolesnika liječenih fingolimodom 0,5 mg pojavilo se asimptomatsko povišenje razine ALT-a u serumu od $\geq 3 \times$ GGN (gornje granice normale), odnosno $\geq 5 \times$ GGN. Nakon ponovne primjene u nekih je bolesnika došlo do ponovnog povišenja jetrenih transaminaza, što ukazuje na povezanost s lijekom. U kliničkim ispitivanjima povišenja transaminaza javljala su se u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja, iako ih se većina javila tijekom prvih 12 mjeseci. Razine ALT-a vratile su se na normalu unutar približno 2 mjeseca nakon prekida liječenja. U malog broja bolesnika ($n=10$ na 1,25 mg, $n=2$ na 0,5 mg) kod kojih je došlo do povišenja ALT-a $\geq 5 \times$ GGN, a koji su nastavili terapiju fingolimodom, razine ALT-a vratile su se u normalu unutar približno 5 mjeseci (vidjeti također dio 4.4 „Funkcija jetre“).

Poremećaji živčanog sustava

U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika liječenih fingolimodom u višim dozama (1,25 ili 5,0 mg), javili su se rijetki događaji koji uključuju živčani sustav, uključujući ishemijske i hemoragijske moždane udare i atipične neurološke poremećaje kao što su događaji nalik akutnom diseminiranom encefalomijelitisu (ADEM).

Uz primjenu fingolimoda u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi napadaja, uključujući status epilepticus.

Poremećaji krvnih žila

Pojavili su se rijetki slučajevi periferne arterijske okluzivne bolesti u bolesnika liječenih fingolimodom u višim dozama (1,25 mg).

Dišni sustav

Manja, o dozi ovisna smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena (FEV₁) i difuzijskog kapaciteta pluća za ugljični monoksid (DLCO) bila su zabilježena kod primjene fingolimoda u prvom mjesecu liječenja, nakon čega su ostala stabilna. U 24. mjesecu, smanjenje od početnih vrijednosti u postotku predviđenog FEV₁ iznosilo je 2,7% za fingolimod 0,5 mg te 1,2% za placebo, a nakon prekida liječenja više nije bilo te razlike. Za DLCO smanjenje u 24. mjesecu iznosilo je 3,3% za fingolimod 0,5 mg i 2,7% za placebo (vidjeti također dio 4.4, Učinci na dišni sustav).

Limfomi

Bilo je slučajeva limfoma različitih vrsta, u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući i slučaj limfoma B-stanica pozitivnog na Epstein-Barr virus (EBV) koji je završio smrću. Incidencija slučajeva ne-Hodgkinovog limfoma (B-stanica i T-stanica) bila je veća u kliničkim ispitivanjima od očekivane incidencije u općoj populaciji. Zabilježeni su slučajevi limfoma T-stanica u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući slučajeve kožnog T-staničnog limfoma (fungoidna mikoza) (vidjeti također dio 4.4, Zloćudne bolesti).

Hemofagocitni sindrom

Vrlo rijetki slučajevi hemofagocitnog sindroma (HFS) sa smrtnim ishodom zabilježeni su u bolesnika liječenih fingolimodom u prisustvu infekcije. HPS je rijetka bolest koja se može javiti uz infekcije, imunosupresiju i razne autoimune bolesti.

Pedijatrijska populacija

U kontroliranom pedijatrijskom ispitivanju D2311 (vidjeti dio 5.1), sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do ispod 18 godina starosti) koji su primali fingolimod u dozi od 0,25 mg ili 0,5 mg na dan bio je općenito sličan onome opaženom u odraslih bolesnika. Ipak, u ispitivanju je zabilježeno više neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. Potreban je oprez u ovoj podskupini zbog vrlo ograničenog znanja dostupnog iz kliničkog ispitivanja.

U pedijatrijskom ispitivanju slučajevi napadaja prijavljeni su u 5,6% bolesnika liječenih fingolimodom i u 0,9% bolesnika liječenih interferonom beta-1a.

Poznato je da se depresija i anksioznost javljaju s povećanom učestalošću u populaciji oboljelih od multiple skleroze. Depresija i anksioznost također su prijavljene u pedijatrijskih bolesnika liječenih fingolimodom.

Blaga izolirana povišenja bilirubina zabilježena su u pedijatrijskih bolesnika koji su primali fingolimod.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Pojedinačne doze do 80 puta veće od preporučene doze (0,5 mg) zdravi odrasli dobrovoljci su dobro podnosili. Pri 40 mg, 5 od 6 ispitanika prijavilo je blago stezanje ili osjećaj nelagode u prsištu, koja je bila klinički u skladu s reaktivnošću malih dišnih puteva.

Fingolimod može izazvati bradikardiju na početku liječenja. Usporavanje srčane frekvencije obično počinje unutar jednog sata od prve doze, a maksimum doseže u roku od 6 sati. Negativni kronotropni učinak fingolimoda traje dulje od 6 sati i progresivno slabi tijekom sljedećih dana liječenja (za detalje vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su slučajevi usporenog atrioventrikularnog provođenja, s izoliranim slučajevima prolaznog, kompletnog AV bloka koji se spontano povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako prekomjerna doza predstavlja prvo izlaganje fingolimodu, važno je pratiti bolesnike s kontinuiranim ("u stvarnom vremenu", engl. *real time*) EKG-om i mjerenjima srčane frekvencije i krvnog tlaka svakog sata, najmanje tijekom prvih 6 sati (vidjeti dio 4.4).

Osim toga, ako je nakon 6 sati srčana frekvencija < 45 otkucaja u minuti u odraslih, < 55 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina ili < 60 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina do ispod 12 godina ili ako EKG 6 sati nakon prve doze pokazuje AV blok drugog ili višeg stupnja ili ako pokazuje QTc interval ≥ 500 msek, praćenje treba produljiti barem preko noći i do povlačenja simptoma. Pojava AV bloka trećeg stupnja u bilo kojem trenutku također je povod za produženo praćenje, uključujući i praćenje preko noći.

Niti dijaliza ni plazmaferaza ne dovode do uklanjanja fingolimoda iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AE01

Mehanizam djelovanja

Fingolimod je modulator sfingozin 1-fosfat receptora. Fingolimod se metabolizira pomoću sfingozin kinaze u aktivni metabolit fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat se pri niskim nanomolarnim koncentracijama veže za sfingozin 1-fosfat (S1P) receptor 1 smješten na limfocitima te lako prelazi krvno-moždanu barijeru da bi se vezao za S1P receptor 1 smješten na živčanim stanicama u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Djelujući kao funkcionalni antagonist receptora S1P na limfocitima, fingolimodfosfat blokira sposobnost limfocita da napuste limfne čvorove te tako dovodi do preraspodjele, a ne do deplecije limfocita. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su da ova preraspodjela smanjuje infiltraciju patogenih limfocita, uključujući pro-upalne Th17 stanice u SŽS, gdje bi one bile uključene u razvoj upale živaca i oštećenje živčanog tkiva. Ispitivanja provedena na životinjama i *in vitro* pokusi ukazuju da bi fingolimod mogao djelovati i putem interakcije s S1P receptorima na živčanim stanicama.

Farmakodinamčki učinci

U roku od 4 do 6 sati nakon prve doze fingolimoda od 0,5 mg, broj limfocita se smanjuje na približno 75% od početne vrijednosti u perifernoj krvi. Uz nastavak svakodnevnog doziranja, broj limfocita nastavlja se smanjivati tijekom dvotjednog razdoblja, dosežući minimalni broj od približno 500 stanica po mikrolitru ili približno 30% od početne vrijednosti. Osamnaest posto bolesnika postiglo je minimalan broj od manje od 200 stanica po mikrolitru barem u jednom navratu. Niski broj limfocita održava se kroničnim dnevnim doziranjem. Većina T i B-limfocita redovito putuje kroz limfoidne organe i fingolimod uglavnom utječe na te stanice. Približno 15-20% T limfocita ima fenotip efektorskih memorijskih stanica, koje su važne za periferni imunološki nadzor. Budući da ta podskupina limfocita obično ne putuje u limfoidne organe, fingolimod na njih ne utječe. Povećanje broja perifernih limfocita vidljivo je unutar nekoliko dana nakon prestanka terapije fingolimodom i normalne se vrijednosti obično dosežu unutar mjesec do dva. Kronično doziranje fingolimodom dovodi do blagog smanjenja u broju neutrofila na približno 80% od početne vrijednosti. Fingolimod ne utječe na monocite.

Fingolimod uzrokuje prolazno sniženje srčane frekvencije i usporenje atrioventrikularnog provođenja na početku terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Maksimalno sniženje srčane frekvencije vidi se unutar 6 sati nakon uzimanja doze, pri čemu se 70% negativnog kronotropnog učinka postiže prvog dana. S

nastavkom primjene srčana frekvencija se vraća na početnu vrijednost unutar mjesec dana. Sniženje srčane frekvencije uzrokovano fingolimodom može se liječiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina. Pokazalo se i da inhalirani salmeterol ima skromni pozitivni kronotropni učinak. U početku terapije fingolimodom dolazi do povećanja broja preuranjenih atrijskih kontrakcija, ali nema povećane stope fibrilacije/undulacije atrijske, ventrikularnih aritmija ili ektopije. Terapija fingolimodom nije povezana sa smanjenjem minutnog volumena srca. Fingolimod ne utječe na odgovor srca na podražaj autonomnog živčanog sustava, uključujući varijacije srčane frekvencije tijekom dana i odgovor na tjelovježbu.

S1P4 bi mogao djelomično doprinijeti učinku, ali nije glavni receptor odgovoran za limfoidnu depleciju. Mehanizam djelovanja bradikardije i vazokonstrikcije također je ispitan *in vitro* u zamoraca i izoliranoj aorti i koronarnoj arteriji kunića. Zaključeno je da bi bradikardija mogla biti posredovana prvenstveno aktivacijom ulazno-ispravljačkog kalijeveg kanala (engl. inward-rectifying potassium channel) ili ulazno-ispravljačkog K⁺ kanala aktiviranog G-proteinom (engl. G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel, IKACH/GIRK) te se čini da je vazokonstrikcija posredovana Rho kinazom i mehanizmom koji ovisi o kalciju.

Terapija fingolimodom s jednom ili višekratnim dozama od 0,5 i 1,25 mg kroz dva tjedna nije povezana s uočljivim povećanjem u otporu dišnih puteva mjereno s FEV₁ i forsiranim ekspiracijskim protokom (FEF) 25-75. Međutim, jednokratne doze fingolimoda ≥ 5 mg (10 puta veće od preporučene doze) povezane su s povećanjem otpora u dišnim putovima ovisnim o dozi. Terapija fingolimodom s višekratnim dozama od 0,5, 1,25 ili 5 mg nije povezana s poremećenom oksigenacijom ili desaturacijom kisikom uz tjelovježbu ili povećanjem reaktivnosti dišnih puteva na metakolin. Ispitanici koji primaju terapiju fingolimodom imaju normalan bronhodilatacijski odgovor na inhalirane beta-agoniste.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost fingolimoda dokazana je u dva ispitivanja u kojima su se ocjenjivale doze fingolimoda od 0,5 mg i 1,25 mg jednom dnevno u odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS). Oba ispitivanja uključivala su odrasle bolesnike koji su doživjeli ≥ 2 relapsa u prethodne 2 godine ili ≥ 1 relaps tijekom prethodne godine. Zbroj bodova na proširenoj ljestvici statusa onesposobljenosti (EDSS od engl. *Expanded Disability Status Score*) iznosio je između 0 i 5,5. Treće ispitivanje koje je bilo usmjereno na istu populaciju odraslih bolesnika završeno je nakon registracije fingolimoda.

Ispitivanje D2301 (FREEDOMS) bilo je dvogodišnje randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III provedeno na 1272 bolesnika (n=425 na 0,5 mg, 429 na 1,25 mg, 418 na placebo). Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 37 godina, trajanje bolesti 6,7 godina i EDSS 2,0. Rezultati ishoda prikazani su u Tablici 1. Nije bilo značajnih razlika između doza od 0,5 mg i 1,25 mg s obzirom na bilo koju mjeru ishoda.

Tablica 1 Ispitivanje D2301 (FREEDOMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliničke mjere ishoda		
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,18**	0,40
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 24 mjeseca	70%**	46 %
Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti potvrđenim nakon 3 mjeseca [†]	17 %	24%
Omjer hazarda (95% -tni CI)	0,70 (0,52; 0,96)*	

Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Medijan (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tijekom 24 mjeseca	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medijan (srednja vrijednost) broja lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom nakon 24 mjeseca	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medijan (srednja vrijednost) % promjene u volumenu mozga tijekom 24 mjeseca	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
[†] Progresija onesposobljenosti definirana kao povećanje EDSS-a za 1 bod potvrđeno nakon 3 mjeseca. ** p<0,001, * p<0,05, u usporedbi s placebom Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (intent-to-treat analiza). Analize MR-a koristile su podatke koji su se mogli ocjenjivati.		

Bolesnici koji su dovršili 24-mjesečno osnovno ispitivanje FREEDOMS mogli su se uključiti u produžetak ispitivanja s maskiranom dozom (D2301E1) i primati fingolimod. Ukupno se uključilo 920 bolesnika (n=331 nastavio je s 0,5 mg, 289 je nastavilo s 1,25 mg, 155 je prešlo s placeba na 0,5 mg i 145 je prešlo s placeba na 1,25 mg). Nakon 12 mjeseci (36. mjesec) i dalje je bilo uključeno 856 bolesnika (93 %). Između 24. i 36. mjeseca godišnja stopa relapsa (ARR, engl. annualised relapse rate) za bolesnike koji su primali 0,5 mg fingolimoda u osnovnom ispitivanju i nastavili primati 0,5 mg bila je 0,17 (0,21 u osnovnom ispitivanju). ARR za bolesnike koji su prešli s placeba na 0,5 mg fingolimoda bio je 0,22 (0,42 u osnovnom ispitivanju).

Usporedivi rezultati dobiveni su u repliciranom dvogodišnjem randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III s fingolimodom provedenom na 1083 bolesnika (n=358 na 0,5 mg, 370 na 1,25 mg, 355 na placebo) s RRMS-om (D2309; FREEDOMS 2). Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 41 godina, trajanje bolesti 8,9 godina te EDSS 2,5.

Tablica 2 Ispitivanje D2309 (FREEDOMS 2): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliničke mjere ishoda		
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,21**	0,40
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 24 mjeseca	71,5 %**	52,7 %
Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti potvrđenim nakon 3 mjeseca [†] Omjer hazarda (95%-tni CI)	25 % 0,83 (0,61; 1,12)	29%
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Medijan (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tijekom 24 mjeseca	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medijan (srednja vrijednost) broja lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom nakon 24 mjeseca	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)

Medijan (srednja vrijednost) % promjene u volumenu mozga tijekom 24 mjeseca	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
[†] Progresija onesposobljenosti definirana kao povećanje EDSS-a za 1 bod potvrđeno nakon 3 mjeseca. ** p<0,001, u usporedbi s placebo Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (intent-to-treat analiza). Analize MR-a koristile su podatke koji su se mogli ocjenjivati.		

Ispitivanje D2302 (TRANSFORMS) bilo je jednogodišnje, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano ispitivanje faze III s aktivnom kontrolom (interferon beta-1a), provedeno na 1280 bolesnika (n=429 na 0,5 mg, 420 na 1,25 mg, 431 na interferonu beta-1a od 30 µg intramuskularnom injekcijom jedanput tjedno). Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 36 godina, trajanje bolesti od 5,9 godina i EDSS rezultat 2,0. Rezultati ishoda prikazani su u Tablici 3. Nije bilo značajnih razlika između doze od 0,5 mg i doze od 1,25 mg s obzirom na mjere ishoda ispitivanja.

Tablica 3 Ispitivanje D2302 (TRANSFORMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Kliničke mjere ishoda		
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,16**	0,33
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 12 mjeseci	83 %**	71%
Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti potvrđenim nakon 3 mjeseca [†] Omjer hazarda (95%-tni CI)	6 % 0,71 (0,42; 1,21)	8 %
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Medijan (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tijekom 12 mjeseci	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medijan (srednja vrijednost) broja lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom nakon 12 mjeseci	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medijan (srednja vrijednost) % promjene u volumenu mozga tijekom 12 mjeseci	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
[†] Progresija onesposobljenosti definirana kao povećanje EDSS-a za 1 bod potvrđeno nakon 3 mjeseca. * p<0,01, ** p<0,001 u usporedbi s interferonom beta-1a Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (intent-to-treat analiza). Analize MR-a koristile su podatke koji su se mogli ocjenjivati.		

Bolesnici koji su dovršili 12-mjesečno osnovno ispitivanje TRANSFORMS mogli su se uključiti u produžetak ispitivanja s maskiranom dozom (D2302E1) i primati fingolimod. Ukupno se uključilo 1030 bolesnika, međutim, 3 od tih bolesnika nije primalo terapiju (n=356 koji su nastavili primati 0,5 mg, 330 koji su nastavili primati 1,25 mg, 167 koji su prešli s interferona beta-1a na 0,5 mg i 174 koji su prešli s interferona beta-1a na 1,25 mg). Poslije 12 mjeseci (24. mjesec), 882 bolesnika (86 %) još uvijek je bilo uključeno. Između 12. i 24. mjeseca, ARR za bolesnike koji su primali fingolimod od 0,5 mg u osnovnom ispitivanju i koji su ostali na dozi od 0,5 mg bio je 0,20 (0,19 u osnovnom

ispitivanju). ARR za bolesnike koji su prešli s interferona beta-1a na fingolimod od 0,5 mg iznosio je 0,33 (0,48 u osnovnom ispitivanju).

Objedinjeni rezultati ispitivanja D2301 i D2302 pokazali su dosljedno i statistički značajno smanjenje godišnje stope relapsa u usporedbi s lijekom usporedbe u podskupinama definiranim prema spolu, dobi, prethodnoj terapiji za multiplu sklerozu, aktivnosti bolesti ili razinama onesposobljenosti na početku.

Daljnje analize podataka iz kliničkih ispitivanja pokazuju dosljedne učinke terapije u visoko aktivnim podskupinama bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost doze fingolimoda od 0,25 mg ili 0,5 mg jednom dnevno (doza odabrana na temelju tjelesne težine i mjerenja izloženosti) utvrđene su u pedijatrijskih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u dobi od 10 do <18 godina.

Ispitivanje D2311 (PARADIGMS) bilo je dvostruko slijepo ispitivanje s dvostrukim placebom i aktivnom kontrolom te fleksibilnim trajanjem do 24 mjeseca, s 215 bolesnika u dobi od 10 do < 18 godina starosti (n = 107 koji su primali fingolimod, 108 koji su primali interferon beta-1a od 30 µg intramuskularnom injekcijom jednom tjedno).

Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 16 godina, medijan trajanja bolesti 1,5 godina i EDSS zbroj bodova 1,5. Većina bolesnika je bila sa stupnjem po Tannerovoj ljestvici 2 ili višim (94,4 %) i imali su > 40 kg (95,3 %). Ukupno je 180 (84 %) bolesnika završilo osnovnu fazu ispitivanjem lijekom (n=99 [92,5 %] na fingolimodu, 81 [75 %] na interferonu beta-1a). Rezultati ishoda prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4 Ispitivanje D2311 (PARADIGMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,25 mg ili 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Kliničke mjere ishoda	(n=107)	(n=107) [#]
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,122**	0,675
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 24 mjeseca	85,7**	38,8
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Anualizirana stopa broja novih ili novopovećavajućih T2 lezija	n=106	n=102
Prilagođena srednja vrijednost	4,393**	9,269
Broj T1 lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom po snimanju do 24. mjeseca	n=106	n=101
Prilagođena srednja vrijednost	0,436**	1,282
Godišnja stopa atrofije mozga od početne vrijednosti do 24. mjeseca	n=96	n=89
Srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata	-0,48*	-0,80
[#] Jedan bolesnik koji je bio randomiziran za primanje interferona beta-1a intramuskularnom injekcijom nije mogao progutati „dvostruki“ placebo lijek te je prekinuo ispitivanje. Bolesnik je isključen iz potpunog skupa podataka za analizu i		

skupa za sigurnosnu analizu.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ u usporedbi s interferonom beta-1a
Sve analize kliničkih mjera ishoda provedene su na potpunom skupu podataka za analizu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički podaci dobiveni su od zdravih odraslih dobrovoljaca, odraslih bolesnika s transplantiranim bubregom i odraslih bolesnika s multiplom sklerozom.

Farmakološki aktivni metabolit odgovoran za djelotvornost je fingolimodfosfat.

Apsorpcija

Apsorpcija fingolimoda je spora ($t_{\max}$ 12-16 sati) i opsežna ($\geq 85\%$). Apsolutna peroralna bioraspoloživost iznosi 93% (95%-tni interval pouzdanosti: 79-111%). Koncentracije u krvi u stanju dinamičke ravnoteže dosežu se u roku od 1 ili 2 mjeseca uz primjenu jednom dnevno, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže približno je 10 puta veća nego kod inicijalne doze.

Unos hrane ne mijenja $C_{\max}$ ili ekspoziciju (AUC) fingolimodu. $C_{\max}$ fingolimodfosfata bio je blago snižen za 34 %, ali AUC je bio nepromijenjen. Stoga se fingolimod može uzimati bez obzira na obroke (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Fingolimod se velikim dijelom distribuira u crvene krvne stanice, s udjelom u krvnim stanicama od 86%. Unos fingolimodfosfata u krvne stanice iznosi $< 17\%$. Fingolimod i fingolimodfosfat se u velikoj mjeri vežu za proteine ($> 99\%$).

Fingolimod se ekstenzivno distribuira u tjelesna tkiva, s volumenom distribucije od približno 1200 ± 260 litara. Ispitivanje provedeno na četiri zdrava ispitanika koji su primili jednokratnu intravensku dozu radiooznačenog analoga fingolimoda pokazalo je da fingolimod prodire u mozak. U ispitivanju s 13 muških bolesnika s multiplom sklerozom koji su primali fingolimod od 0,5 mg/dan, srednja količina fingolimoda (i fingolimodfosfata) u ejakulatu, u stanju dinamičke ravnoteže, bila je približno 10.000 puta niža od primijenjene peroralne doze (0,5 mg).

Biotransformacija

Fingolimod se u ljudi transformira reverzibilnom stereoselektivnom fosforilacijom u farmakološki aktivan (S)-enantiomer fingolimodfosfata. Fingolimod se eliminira oksidativnom biotransformacijom kataliziranom uglavnom putem CYP4F2 i moguće drugim izoenzimima, a zatim degradacijom nalik onoj kod masnih kiselina u inaktivne metabolite. Također je zabilježeno formiranje farmakološki inaktivnih nepolarnih ceramidnih analoga fingolimoda. Glavni enzim uključen u metabolizam fingolimoda je djelomično identificiran i može biti ili CYP4F2 ili CYP3A4.

Nakon jednokratne peroralne primjene [^{14}C] fingolimoda, glavne komponente u krvi povezane s fingolimodom, procijenjene prema njihovom doprinosu AUC-u do 34 dana nakon doze ukupnih radiooznačenih komponenti, sâu su fingolimod (23%), fingolimodfosfat (10%) i inaktivni metaboliti (M3 metabolit karboksilne kiseline (8%), M29 ceramidni metabolit (9%) i M30 ceramidni metabolit (7%)).

Eliminacija

Klirens fingolimoda iz krvi je $6,3 \pm 2,3$ l/h, a prosječni prividni terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) je 6-9 dana. Razine fingolimoda i fingolimodfosfata u krvi opadaju paralelno u terminalnoj fazi, što dovodi do sličnog poluvijeka za obje komponente.

Nakon peroralne primjene, oko 81% doze polako se izlučuje u mokraći u obliku inaktivnih metabolita. Fingolimod i fingolimod fosfat ne izlučuju se nepromijenjeni u urinu, ali su glavne komponente u fecesu, svaki u količini manjoj od 2,5% doze. Nakon 34 dana, izluči se 89% primijenjene doze.

Linearnost

Koncentracije fingolimoda i fingolimodfosfata povećavaju se proporcionalno visini doze nakon višestrukih doza od 0,5 mg ili 1,25 mg jednom dnevno.

Karakteristike u specifičnim skupinama bolesnika

Spol, etnička pripadnost i oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika fingolimoda i fingolimodfosfata ne razlikuju se u muškaraca i žena, u bolesnika različitog etničkog podrijetla ili u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B i C), nije bila zamijećena nikakva promjena u $C_{\max}$ fingolimoda, ali AUC fingolimoda bio je povišen za 12%, 44 % odnosno 103 %. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), $C_{\max}$ fingolimodfosfata bio je smanjen za 22%, a AUC nije bio znatno promijenjen. Farmakokinetika fingolimodfosfata nije bila ocjenjivana u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Prividni poluvijek eliminacije fingolimoda je nepromijenjen u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre, ali je produljen za oko 50% u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre.

Fingolimod se ne smije upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3). Fingolimod treba uvoditi s oprezom u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)

Starija populacija

Kliničko iskustvo i farmakokinetičke informacije u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni. Fingolimod treba upotrebljavati oprezno u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 godina i starijih) koncentracije fingolimodfosfata povećavaju se očito proporcionalno dozi između 0,25 mg i 0,5 mg.

Koncentracija fingolimodfosfata u stanju dinamičke ravnoteže približno je 25% niža u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 godina i starijih) nakon dnevne primjene 0,25 mg ili 0,5 mg fingolimoda u usporedbi s koncentracijom u odraslih bolesnika liječenih fingolimodom 0,5 mg jedanput na dan.

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike mlađe od 10 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički sigurnosni profil fingolimoda bio je procijenjen kod miševa, štakora, pasa i majmuna. Neklinički sigurnosni profil fingolimoda bio je procijenjen u miševa, štakora, pasa i majmuna. Glavni ciljni organi bili su limfoidni sustav (limfopenija i limfoidna atrofija), pluća (povećana težina, hipertrofija glatkih mišića na spoju bronha i alveola) i srce (negativni kronotropni učinak, povećanje krvnog tlaka, perivaskularne promjene i degeneracija miokarda) u nekoliko životinjskih vrsta; krvne žile (vaskulopatija) bile su zahvaćene samo u štakora pri dozama od 0,15 mg/kg i višim u dvogodišnjem ispitivanju, što predstavlja približno četverostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) u ljudi pri svakodnevnoj dozi od 0,5 mg.

Nisu bili zamijećeni dokazi karcinogenosti u dvogodišnjem biološkom testiranju u štakora, uz peroralne doze fingolimoda do maksimalne tolerirane doze od 2,5 mg/kg, što predstavlja približno 50-orostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) u ljudi pri dozi od 0,5 mg. Međutim, u dvogodišnjem ispitivanju na miševima primijećena je povećana incidencija malignog limfoma pri dozama od 0,25 mg/kg i višima, što predstavlja približno 6 puta veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) u ljudi pri dnevnoj dozi od 0,5 mg.

Fingolimod nije bio mutagen niti klastogen u ispitivanjima na životinjama.

Fingolimod nije imao nikakav učinak na broj ili pokretljivost spermija niti na plodnost u mužjaka i ženki štakora do najveće ispitivane doze (10 mg/kg), što predstavlja približno 150-erostruko veću vrijednost u odnosu na sistemska izloženost (AUC) u ljudi pri dnevnoj dozi od 0,5 mg.

Fingolimod je bio teratogen u štakora u dozama od 0,1 mg/kg ili višim. Izloženost lijeku u štakora pri ovoj dozi bila je slična onoj u bolesnika pri terapijskoj dozi (0,5 mg). Najčešće fetalne visceralne malformacije uključivale su perzistirajući *truncus arteriosus* i defekt ventrikularnog septuma. Teratogeni potencijal u kunića nije mogao u potpunosti biti procijenjen, međutim, povećani mortalitet embrija i fetusa bio je uočen pri dozama od 1,5 mg/kg i višim, a smanjenje broja fetusa koji mogu preživjeti, kao i poremećaj rasta fetusa bili su zamijećeni pri dozama od 5 mg/kg. Izloženost lijeku u kunića pri tim dozama bila je slična onoj u bolesnika.

U štakora, preživljenje mladunčadi F1 generacije bilo je smanjeno u ranom poslijeporođajnom razdoblju, pri dozama koje nisu uzrokovala toksičnost za majku. Međutim, liječenje fingolimodom nije utjecalo na tjelesnu težinu, razvoj, ponašanje i plodnost F1 generacije.

Fingolimod se izlučivao u mlijeko liječenih životinja tijekom laktacije u koncentracijama koje su bile 2 do 3 puta veće od onih u majčinoj plazmi. Fingolimod i njegovi metaboliti prešli su placentarnu barijeru u skotnih kunića.

Ispitivanja u juvenilnih životinja

Rezultati iz dva ispitivanja toksičnosti u juvenilnih štakora pokazali su blage učinke na neurobihevioralni odgovor, odgođeno spolno sazrijevanje i smanjeni imunološki odgovor na ponovljene stimulacije KLH-om (engl. Keyhole Limpet Haemocyanin), što se nije smatralo štetnim. Sveukupno gledano, učinci fingolimoda u juvenilnih životinja bili su usporedivi s onima opaženima u odraslih štakora pri sličnim razinama doza, uz iznimku promjena mineralne gustoće kostiju i neurobihevioralnog oštećenja (smanjen odgovor u testu prestrašenosti na zvučni podražaj, engl. auditory startle response) opaženih pri dozama od 1,5 mg/kg i višim u juvenilnih životinja i odsutnosti hipertrofije glatkih mišića u plućima juvenilnih štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

trikalcijev fosfat
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

Kapica:

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Tijelo:

želatina
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC/ aluminijski blisteri.

Veličine pakiranja: 7, 14, 28, 84 ili 98 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Beč, Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-043838331

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27. veljače 2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. srpnja 2025.