

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fingolimod Alpha-Medical 0,5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda kapsula sadrži fingolimodklorid što odgovara 0,5 mg fingolimoda.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Tvrda želatinska kapsula veličine 3 (16 mm) s bijelim neprozirnim tijelom i žutom neprozirnom kapicom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fingolimod Alpha-Medical je indiciran kao monoterapija koja modificira tijek bolesti u visoko aktivne relapsno- remitirajuće multiple skleroze 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, što se definira pojavom 2 ili više relapsa koji onesposobljuju bolesnika tijekom jedne godine te 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 fingolimoda je jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan.

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

- pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom ≤ 40 kg: jedna kapsula od 0,25 mg koja se uzima peroralno jednom dnevno
- pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom > 40 kg: jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima

peroralno jednom dnevno

Pedijatrijske bolesnike koji započnu s kapsulama od 0,25 mg i nakon toga dosegnu stabilnu tjelesnu težinu iznad 40 kg potrebno je prebaciti na kapsule od 0,5 mg.

Pri prebacivanju s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno, preporučuje se ponoviti isti oblik praćenja prve doze kao i na početka liječenja.

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 trećeg i četvrtog 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

Fingolimod Alpha-Medical treba primjenjivati s oprezom u bolesnika u dobi od 65 godina ili više, zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Fingolimod nije 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 bubrega.

Oštećenje jetre

Fingolimod Alpha-Medical se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem 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 u mlađe od 10 godina nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

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

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen za peroralnu primjenu.

Fingolimod Alpha-Medical se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Kapsule je uvijek potrebno progutati cijele, bez da ih se otvara.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Sindrom imunodeficiencije.
- Suspektna ili potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (vidjeti dio 4.4).
- 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 NYHA (New York Heart Association) razred III/IV zatajenje srca (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 (engl. *pacemaker*) (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).

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 bolesnika srčana frekvencija možda se neće vratiti na početnu vrijednost do kraja prvog mjeseca. Poremećaji provođenja obično su bili prolazni i asimptomatski. Obično nisu zahtijevali terapiju i poukli 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 Fingolimoda Alpha-Medical. 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; '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 Fingolimoda Alpha-Medical.

Ako je srčana frekvencija nakon 6 sati najniža od trenutka primjene prve doze (što upućuje na to da se još nije očitovao maksimalni farmakodinamski 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 produženo 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. 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, Fingolimod Alpha-Medical 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 ($QTc > 470$ msek [odrasle bolesnice], $QTc > 460$ msek [pedijatrijske bolesnice] ili > 450 msek [odrasli i pedijatrijski bolesnici muškog spola]), nekontroliranom hipertenzijom ili teškom apnejom u snu (također vidjeti dio 4.3). U takvih bolesnika liječenje Fingolimodom Alpha-Medical treba uzeti u obzir samo ako je 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 Alpha-Medical 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 i 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 Fingolimodom Alpha-Medical ne smije se započinjati u bolesnika koji se trenutno liječe tim lijekovima (vidjeti također dio 4.5). U takvih bolesnika liječenje Fingolimodom Alpha-Medical treba uzeti u obzir samo ako očekivane koristi premašuju potencijalne rizike. Ako se razmatra liječenje Fingolimodom Alpha-Medical, mora se zatražiti savjet kardiologa u vezi s prebacivanjem na lijekove koji ne snižavaju srčanu frekvenciju prije započinjanja liječenja. Ako se ne može prekinuti uzimanje lijeka koji 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 kod doza od 1,25 ili 2,5 mg fingolimoda u stanju dinamičke ravnoteže, kada je negativni 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 ("*QTcI outliers*"), bilo apsolutne ili promjene od početne vrijednosti, povezanu s terapijom fingolimodom.

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

Uputno je izbjegavati lijekove koji bi mogli produljiti QTc interval u bolesnika s relevantnim čimbenicima rizika, primjerice hipokalijemijom ili kongenitalnim produljenjem QT intervala.

Imunosupresivni učinak

Fingolimod ima imunosupresivni učinak koji predisponira bolesnike na rizik od infekcije, uključujući oportunističke infekcije koje mogu biti smrtonosne i povećava rizik od razvoja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, naročito kožnih. Potrebno je pažljivo praćenje bolesnika, a osobito onih s istovremenim stanjima ili poznatim faktorima, kao što je prethodna imunosupresivna terapija. Ako se sumnja na taj rizik, potrebno je da liječnik razmotri prekid liječenja od slučaja do slučaja (vidjeti dio 4.4 „Infekcije“ i „Kožne zloćudne bolesti“ te dio 4.8 „Limfomi“).

Infekcije

Ključni farmakodinamički učinak fingolimoda je, o dozi ovisno, smanjenje broja perifernih limfocita na 20- 30% od početnih vrijednosti. Smanjenje je uzrokovano reverzibilnom sekvestracijom limfocita u limfoidnim tkivima (vidjeti dio 5.1).

Prije početka liječenja Fingolimodom Alpha-Medical potrebno je imati recentan nalaz kompletne krvne slike (KKS), tj. nalaz unutar zadnjih 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 Fingolimodom Alpha-Medical treba odgoditi u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom dok se ona ne izliječi.

Učinci Fingolimoda Alpha-Medical na imunološki sustav mogli bi povećati rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji imaju simptome infekcije tijekom liječenja treba poduzeti učinkovite dijagnostičke i terapijske mjere. Prilikom procjene bolesnika kod kojih postoji sumnja na infekciju koja bi mogla biti ozbiljna, potrebno je razmotriti upućivanje liječniku koji je iskusan u liječenju infekcija. Za vrijeme liječenja, bolesnike treba uputiti da odmah prijave simptome infekcije svome liječniku.

Potrebno je razmotriti prekidanje terapije Fingolimodom Alpha-Medical ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju te prije ponovnog uvođenja terapije uzeti u obzir omjer koristi i rizika.

Eliminacija fingolimoda nakon prekida terapije može trajati do dva mjeseca pa stoga tijekom tog razdoblja treba nastaviti pratiti bolesnika zbog mogućih infekcija. Bolesnike treba 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 u bilo kojem trenutku tijekom liječenja fingolimodom. Ako se pojave herpesni encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis, potrebno je prekinuti primjenu Fingolimoda Alpha-Medical i primijeniti odgovarajuće liječenje za ove infekcije.

Prije liječenja Fingolimodom Alpha-Medical 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 varicelle testiraju na protutijela na varicella zoster virus (VZV) prije nego što započnu liječenje fingolimodom. Prije nego što započne liječenje Fingolimodom Alpha-Medical 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, mada 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 te započeti odgovarajuću terapiju. Potrebno je provesti multidisciplinarnu konzultaciju (tj. sa specijalistom za zarazne bolesti) ako je opravdano ponovno uvođenje terapije fingolimodom.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PML je zabilježen uz liječenje fingolimodom nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV) i koja može biti smrtonosna ili imati za posljedicu tešku onesposobljenost.

Većina slučajeva PML-a pojavila se nakon približno 2 ili više godina liječenja fingolimodom. Osim trajanja izloženosti fingolimodu, drugi mogući čimbenici rizika za PML uključuju prethodnu terapiju imunosupresivima ili imunomodulatorima i/ili tešku limfopeniju ($< 0,5 \times 10^9/l$). Bolesnike s povećanim rizikom treba pomno nadzirati zbog bilo kakvih znakova ili simptoma PML-a. 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 ispitan u bolesnika liječenih fingolimodom. 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. Tijekom rutinskog MR-a (u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama) liječnici trebaju obratiti pozornost na lezije koje upućuju na PML. Nalazi MR-a mogu biti očigledni prije kliničkih znakova ili simptoma. Godišnji MR-ovi se mogu smatrati dijelom povećane vigilancije posebno u bolesnika koji su izloženi povećanom riziku od PML-a. Slučajevi asimptomatskog PML-a temeljeni na nalazima MR-a i pozitivnom nalazu DNA JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini zabilježeni su u bolesnika liječenih fingolimodom. Ako postoji sumnja na PML, odmah treba obaviti snimanje MR-om za dijagnostičke svrhe, a liječenje fingolimodom obustaviti dok se ne isključi PML. Ako se PML potvrdi, liječenje fingolimodom potrebno je trajno ukinuti (također vidjeti dio 4.3).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (engl. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, IRIS) je prijavljen u bolesnika liječenih modulatorima sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora, uključujući fingolimod, koji su razvili PML te posljedično prekinuli liječenje. IRIS se prezentira kao pogoršanje kliničkog stanja bolesnika koje može biti brzo, može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija ili smrti te je često povezan s karakterističnim promjenama na MR nalazu. U bolesnika s PML-om, IRIS se uglavnom pojavljuje unutar nekoliko tjedana do mjeseci nakon prekida liječenja modulatorom S1P receptora. Potrebno je provoditi praćenje zbog mogućeg razvoja IRIS-a te prikladno liječenje povezane upale.

Infekcija humanim papiloma virusom

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su HPV (humani papiloma virus) infekcije, uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om tijekom liječenja fingolimodom. Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda potrebno je razmotriti cijepljenje protiv HPV-a prije započinjanja 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 simptoma poremećaja vida bio je prijavljen u 0,5% bolesnika liječenih

fingolimodom od 0,5 mg, a javljao se uglavnom 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.

Kod bolesnika s uveitisom u anamnezi i bolesnika s dijabetesom mellitusom postoji povećani rizik od makularnog edema (vidjeti dio 4.8). Fingolimod nije bio proučavan u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s istodobnim dijabetesom mellitusom. Preporučuje se da bolesnici s multiplom sklerozom i istodobnim dijabetesom mellitusom ili uveitisom u anamnezi učine oftalmološki pregled prije početka terapije te da obavljaju redovite kontrolne preglede tijekom liječenja.

Nastavak liječenja u bolesnika s makularnim edemom nije bio ocijenjen. Preporučuje se prekid terapije fingolimodom ako se kod bolesnika razvije makularni edem. Kod odluke o tome treba li nakon povlačenja makularnog edema ponovno započeti terapiju ili ne, treba 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 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 povećane vrijednosti transaminaza javljale su 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 razina transaminaza i bilirubina. U odsutnosti kliničkih simptoma, jetrene transaminaze i serumski bilirubin treba pratiti u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu terapije te periodički nakon toga do 2 mjeseca nakon prestanka primjene Fingolimoda Alpha-Medical. U nedostatku kliničkih simptoma, ako su jetrene transaminaze više od 3, ali manje od 5 puta više od GGN bez povećanja serumskog bilirubina, potrebno je uspostaviti češće praćenje, uključujući mjerenja serumskog bilirubina i alkalne fosfataze (ALP) kako bi se utvrdilo hoće li doći do daljnjih povećanja i kako bi se utvrdilo je li prisutna neka druga etiologija disfunkcije jetre. Ako su jetrene transaminaze najmanje 5 puta više od GGN ili najmanje 3 puta više od GGN uz bilo kakvo povećanje serumskog bilirubina, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Fingolimod Alpha-Medical. Potrebno je nastaviti s nadzorom funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući otkrivanje nekog drugog uzroka poremećaja funkcije jetre), može se ponovno početi s primjenom Fingolimoda Alpha-Medical na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.

Kod bolesnika koji razviju simptome koji ukazuju na disfunkciju jetre, poput neobjašnjive mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu, umora, anoreksije ili žutice i/ili tamne mokraće, potrebno je provjeriti jetrene enzime i bilirubin i prekinuti liječenje ako se potvrdi značajno oštećenje jetre. Liječenje se ne smije nastaviti, osim ako se ne utvrdi neka druga vjerojatna etiologija za znakove i simptome oštećenja jetre.

Iako nema podataka prema kojima bi se utvrdilo da bolesnici s prethodno dijagnosticiranim bolestima jetre imaju povećan rizik od poremećaja jetrene funkcije tijekom primjene Fingolimoda Alpha-Medical, treba biti oprezan pri upotrebi Fingolimoda Alpha-Medical u bolesnika sa značajnom bolešću jetre u anamnezi.

Učinci na krvni tlak

Bolesnici s hipertenzijom koja nije regulirana lijekovima bili su isključeni iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet te se za bolesnike s nereguliranom hipertenzijom indicira poseban oprez ukoliko se liječe Fingolimodom Alpha-Medical.

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze (MS), bolesnici liječeni s 0,5 mg fingolimoda imali su prosječno povećanje sistoličkog tlaka od približno 3 mmHg, a dijastoličkog približno 1 mmHg, što je prvi put uočeno približno mjesec dana nakon početka terapije, a trajalo je s nastavkom liječenja. U dvogodišnjem placebo kontroliranom ispitivanju, hipertenzija je bila prijavljena kao štetni događaj u 6,5% bolesnika liječenih s 0,5 mg fingolimoda te u 3,3% bolesnika liječenih placebo. Stoga je potrebno redovito pratiti krvni tlak za vrijeme liječenja.

Učinci na dišni sustav

Za vrijeme liječenja fingolimodom bila su zamijećena manja, o dozi ovisna smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena (FEV₁) i difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid (DLCO), koja su počela u prvom mjesecu liječenja i nakon toga ostala stabilna. Fingolimod Alpha-Medical treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju tešku respiratornu bolest, plućnu fibrozu i kroničnu opstruktivnu bolest 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 te 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. Odgađanje dijagnoze i liječenja može dovesti do trajnih neuroloških posljedica. Ako se sumnja na PRES, liječenje fingolimodom 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 Alpha-Medical. Kada se bolesnici prebacuju s neke druge terapije koja modificira tijek bolesti na fingolimod, moraju se razmotriti poluvijek eliminacije i način djelovanja te druge terapije da bi se izbjegao aditivni imunološki učinak te istovremeno minimalizirao rizik od ponovne aktivacije bolesti. Preporučuje se učiniti KKS prije početka liječenja Fingolimodom Alpha-Medical kako bi se provjerilo da su se imunološki učinci prethodne terapije (tj. citopenija) povukli.

Liječenje Fingolimodom Alpha-Medical 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 Fingolimodom Alpha-Medical.

Zbog dugog poluvijeka eliminacije natalizumaba, eliminacija obično traje do 2-3 mjeseca nakon prekida liječenja. 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, a u suprotnom razdoblje ispiranja ne smije biti kraće od 3,5 mjeseca. Potreban je oprez oko potencijalnih istodobnih imunoloških

učinaka kada se bolesnici prebacuju s natalizumaba ili teriflunomida na Fingolimod Alpha-Medical.

Alemtuzumab ima snažne i produljene imunosupresivne učinke. Budući da je stvarno trajanje tih učinaka nepoznato, ne preporučuje se započeti liječenje Fingolimodom Alpha-Medical nakon alemtuzumaba, osim ako procjena koristi takvog liječenja znatno premašuju 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 ne preporučuje se (vidjeti dio 4.5).

Zloćudne bolesti

Kožne zloćudne bolesti

U bolesnika koji primaju Fingolimod Alpha-Medical prijavljeni su slučajevi bazocelularnog karcinoma i drugih kožnih neoplazmi, uključujući maligni melanom, karcinom pločastih stanica, Kaposijev sarkom i karcinom Merkelovih stanica (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. Ako se otkriju sumnjive lezije, bolesnika treba uputiti dermatologu.

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 primiti istodobnu fototerapiju s 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 i limfome B-stanica i T-stanica. Zabilježeni su slučajevi kožnog T-staničnog limfoma (fungoidna mikoza). Zabilježen je i slučaj limfoma B-stanica 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 za trudnoću i moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 2 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6 te informacije koje sadrži informativni paket 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 (MRI) kako bi se isključile tumefaktivne lezije. Liječnik treba razmotriti prestanak 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 zabilježena teška pogoršanja bolesti u nekih bolesnika koji su prestali uzimati fingolimod. To se općenito uočilo unutar 12 tjedana nakon prekida primjene fingolimoda, ali je također prijavljeno i do 24 tjedna nakon prekida primjene fingolimoda. Stoga je kod prekida primjene fingolimoda potreban oprez. Ako se smatra da je prekid liječenja fingolimodom neophodan, potrebno je uzeti u obzir mogućnost ponovnog javljanja iznimno visoke aktivnosti bolesti i bolesnike treba pratiti u pogledu relevantnih znakova i simptoma te po potrebi započeti odgovarajuće

liječenje (vidjeti „Prekid terapije“ dolje).

Prekid terapije

Ako postoji odluka da se prekine liječenje Fingolimodom Alpha-Medical, potrebno je šestotjedno razdoblje bez terapije, na temelju poluvijeka, da bi se fingolimod uklonio iz cirkulacije (vidjeti dio 5.2). Broj limfocita u većine se bolesnika progresivno vraća u normalni raspon u roku od 1 do 2 mjeseca nakon prekida terapije (vidjeti dio 5.1), iako potpuni oporavak u nekih bolesnika može potrajati puno duže. Početak liječenja nekim drugim lijekom tijekom ovog razdoblja imat će za posljedicu istodobnu ekspoziciju fingolimodu. Upotreba imunosupresiva ubrzo nakon prekida terapije Fingolimodom Alpha-Medical mogla bi dovesti do aditivnog učinka na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

Nakon prestanka uzimanja fingolimoda zbog pojave PML-a, preporučuje se nadzirati bolesnike zbog razvoja upalnog sindroma imunološke rekonstitucije (PML-IRIS) (vidjeti “Progresivna multifokalna leukoencefalopatija” iznad).

Prilikom prekida liječenja fingolimodom oprez je potreban i zbog rizika od povratnog učinka (vidjeti „Povratak aktivnosti bolesti (povratni tj. „rebound“ učinak) nakon prekida primjene fingolimoda“ iznad). Ako se prekid liječenja Fingolimodom Alpha-Medical smatra neophodnim, 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 Alpha-Medical. 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 onom u odraslih i stoga upozorenja i mjere opreza za odrasle također vrijede i za pedijatrijske bolesnike.

Posebno treba paziti na sljedeće kad se fingolimod propisuje pedijatrijskim bolesnicima:

- Potrebno je pridržavati se mjera opreza kod primjene prve doze (vidjeti „Bradikardija“ u prethodnom tekstu).
- Iste mjere opreza kao za prvu dozu preporučuju se i kod prebacivanja bolesnika s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno.
- U kontroliranom pedijatrijskom ispitivanju D2311 prijavljeni su slučajevi napadaja, anksioznosti, depresivnog raspoloženja i depresije s višom incidencijom u bolesnika liječenih fingolimodom u usporedbi s bolesnicima liječenima interferonom beta-1a. Potreban je oprez u ovoj podskupini populacije (vidjeti „Pedijatrijska populacija“ u dijelu 4.8).
- Zabilježena su blaga izolirana povišenja bilirubina u pedijatrijskih bolesnika koji uzimaju Fingolimod Alpha-Medical.
- Preporučuje se da pedijatrijski bolesnici dovrše sva cijepljenja u skladu s trenutnim smjernicama za imunizaciju prije započinjanja liječenja Fingolimodom Alpha-Medical (vidjeti „Infekcije“ iznad).
- Dostupni su vrlo ograničeni podaci u djece između 10-12 godina, težine manje od 40 kg ili stupnja razvoja po Tanner-u <2 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Potreban je oprez u ovim podskupinama zbog vrlo ograničenih informacija dostupnih iz kliničkih ispitivanja.
- Podaci o sigurnosti dugoročne primjene u pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

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 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 Alpha-Medical cijepljenje bi moglo biti manje učinkovito. Primjena živih atenuiranih cjepiva može predstavljati rizik za razvoj infekcije pa ih 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 Alpha-Medical u bolesnika koji primaju beta blokatore ili druge lijekove koji bi mogli usporiti srčanu frekvenciju, kao što su antiaritmici 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 Alpha-Medical, treba zatražiti savjet kardiologa oko prebacivanja na lijekove koji ne snižavaju srčanu frekvenciju ili oko odgovarajućeg praćenja na početku 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 postupati oprezno kod primjene lijekova koji mogu inhibirati CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, neki makrolidi poput klaritromicina ili telitromicina).

Istodobna primjena karbamazepina 600 mg dva puta dnevno 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, primjerice 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 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 se, prije početka liječenja u žena reproduktivne dobi, mora imati negativan rezultat testa na trudnoću te je potrebno osigurati savjetovanje o ozbiljnom riziku za fetus. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja te tijekom 2 mjeseca nakon prekida liječenja lijekom Fingolimod Alpha-Medical, budući da po završetku liječenja treba približno 2 mjeseca da se fingolimod eliminira iz tijela (vidjeti dio 4.4).

Specifične mjere su također uključene i u informativni paket za liječnike. Te se mjere moraju primijeniti prije nego što je fingolimod propisan bolesnici, te tijekom liječenja.

Kad 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 ukazuju na to da je fingolimod povezan s dvostruko povećanim rizikom od većih kongenitalnih malformacija kad se koristi tijekom trudnoće u usporedbi sa stopom uočenom u općoj populaciji (2-3%; EUROCAT).

Sljedeće najčešće malformacije bile su prijavljene s većom učestalošću:

- 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 sfingozin 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 za vrijeme liječenja, primjena fingolimoda mora se prekinuti. Potrebno je dati liječnički savjet u vezi s rizikom od štetnih učinaka na fetus koji su povezani s liječenjem i potrebno je provesti ultrazvučne preglede.

Dojenje

Fingolimod se izlučuje u mlijeko životinja kod kojih je primjenjivan za vrijeme laktacije (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava na fingolimod u dojenčadi, žene koje uzimaju Fingolimod Alpha-Medical ne smiju dojit.

Plodnost

Podaci iz nekliničkih 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

Fingolimod ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, povremeno se mogu javiti omaglica ili pospanost kada se započinje liječenje. Na početku liječenja Fingolimodom Alpha-Medical preporučuje se promatrati bolesnike kroz razdoblje od 6 sati (vidjeti dio 4.4, Bradikardija).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 10\%$) za dozu od 0,5 mg bile se 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 te nuspojave proizašle iz spontanijh prijava slučajeva ili slučajeva iz literature u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u nastavku. Učestalosti su definirane prema sljedećoj podjeli: 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***

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (IRIS)**

Psihijatrijski poremećaji

Često:

Depresija

Manje često:

Depresivno raspoloženje

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:

Glavobolja

Često:

Omaglica

Migrena

Manje često:

Napadaj

Rijetko:

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*

Nepoznato:

Teška pogoršanja bolesti nakon prekida primjene fingolimoda***

Poremećaji oka

Često:

Zamućen 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
Altralgija

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 otprilike 10 000 bolesnika fingolimodu u svim kliničkim ispitivanjima.

** PML, IRIS i kriptokokne infekcije (uključujući slučajeve kriptokoknog meningitisa) zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

*** Nuspojave na lijek prema spontanijama i literaturi

**** Kategorija učestalosti i ocjena rizika temeljile su se na procjeni izloženosti više od 24 000 bolesnika fingolimodu 0,5 mg u svim kliničkim ispitivanjima.

Opis izabranih 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 i smrtno slučajeve, zabilježeni su čak i uz dozu od 0,5 mg.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi infekcija oportunističkim virusnim (npr. virusom varicella-zoster [VZV], virusom John Cunningham [JVC] koji uzrokuje progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju, virusom herpes simpleks [HSV]), gljivičnim (npr. kriptokokima, uključujući kriptokokni meningitis) ili bakterijskim (npr. atipičnom mikobakterijom) patogenima, od koji su neki bili fatalni (vidjeti

dio 4.4).

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su HPV (humani papiloma virus) infekcije, uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om tijekom liječenja fingolimodom (vidjeti dio 4.4). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda potrebno je razmotriti cijepljenje protiv HPV-a prije započinjanja 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 nije bio ocijenjen.

Incidencija makularnog edema povećana je u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s uveitisom u anamnezi (17% u onih koji su ranije imali uveitis, u odnosu na 0,6% u onih koji nisu ranije imali uveitis). Fingolimod Alpha-Medical nije bio ispitan u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s istodobno prisutnim dijabetesom mellitusom koji se također povezuje 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 dijabetes mellitusa, liječenje fingolimodom u dozama od 2,5 mg i 5 mg dovelo je do dvostrukog povećanja incidencije makularnog edema.

Bradikardija

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 bilo je uočeno unutar 6 sati od početka terapije, 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 te ispod 50 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika bila je rijetko uočena u bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg. Prosječna srčana frekvencija vratila se 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, koji su se povukli unutar prvih 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 elektrokardiogramu) bio je uočen nakon početka terapije 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 te 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 Alpha-Medical 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 prvih 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 konkomitativnih lijekova i/ili bolesti koje su postojale od ranije. Povezanost tih događaja s Fingolimodom Alpha-Medical nije utvrđena.

Krvni tlak

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, fingolimod 0,5 mg bio je povezan s prosječnim povišenjem sistoličkog tlaka od približno 3 mmHg te dijastoličkog tlaka od približno 1 mmHg, koji su se pojavili 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 terapije Fingolimodom Alpha-Medical (vidjeti dio 4.4, Učinci na krvni tlak).

Jetrena funkcija

Povišenje razine jetrenih enzima zabilježeno je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika oboljelih od multiple skleroze koji su liječeni fingolimodom Alpha-Medical. U kliničkim ispitivanjima se kod 8,0% , odnosno 1,8% odraslih bolesnika liječenih fingolimodom 0,5 mg pojavilo asimptomatsko povišenje razine ALT u serumu od ≥ 3 x GGN

(gornje granice normale), odnosno ≥ 5 x GGN. Nakon ponovne primjene u nekih je bolesnika došlo i do ponovnog povišenja jetrenih transaminaza, što ukazuje na povezanost s lijekom. U kliničkim ispitivanjima povišenje transaminaza događalo se u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, iako se većina slučajeva dogodila tijekom prvih 12 mjeseci liječenja. Razine ALT vratile su se na normalu unutar približno 2 mjeseca nakon prekida liječenja. U malog broja bolesnika (N=10 na 1,25 mg i N=2 na 0,5 mg) kod kojih je došlo do povišenja ALT ≥ 5 x GGN, a koji su nastavili liječenje fingolimodom, razine ALT 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 višim dozama fingolimoda (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 ekspiratornog volumena (FEV₁) i difuzijskog kapaciteta pluća za ugljični monoksid (DLCO) bila su zabilježena kod primjene Fingolimoda Alpha-Medical 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 i 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 (10 do ispod 18 godina starosti) koji su primali 0,25 mg ili 0,5 mg fingolimoda dnevno ukupno je bio sličan onom u odraslih bolesnika. Ipak, u ispitivanju je uočeno više neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. U ovoj podskupini potreban je oprez zbog vrlo ograničenih informacija dostupnih iz kliničkih ispitivanja.

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

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

Zabilježena su blaga izolirana povišenja bilirubina u pedijatrijskih bolesnika koji uzimaju 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za 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 prsima, koja je bila klinički u skladu sa smanjenom reaktivnošću dišnih puteva.

Fingolimod može izazvati bradikardiju na početku liječenja. Usporavanje srčane frekvencije obično započinje u roku od jednog sata od prve doze, a maksimum doseže u roku od 6 sati. Negativni kronotropni učinak Fingolimoda Alpha-Medical traje i nakon 6 sati i progresivno se ublažava tijekom narednih dana liječenja (vidjeti dio 4.4 za pojedinosti). Bilo je izvješća o usporenom atrioventrikularnom provođenju, s izoliranim slučajevima prolaznog potpunog AV bloka koji se spontano povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako prekomjerna doza predstavlja prvo izlaganje lijeku Fingolimod Alpha-Medical, važno je pratiti bolesnike kontinuiranim („u stvarnom vremenu“) EKG-om i mjerenjima srčane frekvencije i krvnog tlaka svakog sata, najmanje tijekom prvih 6 sati (vidjeti dio 4.4).

Uz to, ako je nakon 6 sati srčana frekvencija <45 otkucaja u min 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 produžiti 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 dijalizom, niti plazmaferezom fingolimod se ne može ukloniti iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi;

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.

Farmakodinamički 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 razdoblja od dva tjedna te se postiže 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 vrate 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 doprinositi učinku, ali nije glavni receptor odgovoran za limfoidnu depleciju. Mehanizam djelovanja bradikardije i vazokonstrikcije ispitan je također *in vitro* u zamoraca i izoliranoj aorti i koronarnoj arteriji kunića. Zaključeno je da bi bradikardija mogla biti posredovana prvenstveno aktivacijom ulazno-ispravljačkog kalijevog 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 putova 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 su ispitivanja uključivala odrasle bolesnike koji su doživjeli ≥ 2 relapsa u prethodne 2 godine ili ≥ 1 relapsa 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 dovršeno 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 te EDSS 2,0. Rezultati su prikazani u Tablici 1. Nije bilo značajnih razlika između doze od 0,5 mg i doze od 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† Omjer hazarda (95%-tni CI)	17% 0,70 (0,52; 0,96)*	24%
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 u 24. mjesecu	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)
† Napredovanje onesposobljenosti definirano kao povećanje od 1 boda na EDSS-u 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 (<i>intent-to-treat</i> analiza). Analize MR 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 koji su nastavili primati 0,5 mg, 289 koji su nastavili primati 1,25 mg, 155 koji su prešli s placeba na dozu od 0,5 mg te 145 koji su prešli s placeba na dozu od 1,25 mg). Nakon 12 mjeseci (36. mjesec), 856 bolesnika (93%) bilo je još uvijek uključeno. 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)
† Napredovanje onesposobljenosti definirano kao povećanje od 1 boda na EDSS-u 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 (<i>intent-to-treat</i> analiza). Analize MR 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, 30 µg intramuskularnom injekcijom jedanput tjedno).

Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 36 godina, trajanje bolesti 5,9 godina te EDSS 2,0. Rezultati su prikazani 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 3mjeseca†	6%	8%

Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,71 (0,42; 1,21)*	
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)
† Napredovanje onesposobljenosti definirano kao povećanje od 1 boda na EDSS-u potvrđeno nakon 3 mjeseca * p<0,001, **p<0,05 u usporedbi s interferonom beta-1a Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (<i>intent-to-treat</i> analiza). Analize MRI 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). Nakon 12 mjeseci (24. mjesec), 882 bolesnika (86%) još uvijek je bilo uključeno. Između 12. i 24. mjeseca, ARR za bolesnike koji su primali 0,5 mg fingolimoda 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 0,5 mg fingolimoda bio 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 od 0,25 mg ili 0,5 mg jedanput na dan (doza izabrana na osnovu 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 30 µg intramuskularnom injekcijom jednom tjedno).

Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob od 16 godina, medijan trajanja bolesti 1,5 godina te EDSS zbroj bodova 1,5. Većina bolesnika je bila s Tanner stupnjem 2 ili višim i imali su >40 kg (95,3%). Sveukupno 180 (84%) bolesnika dovršilo je osnovnu fazu s ispitivanim lijekom fingolimodom (n=99 [92,5%], 81 [75%] s interferonom 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 [#]
Anualizirana 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 novo povećavajućih T2 lezija	n=106	n=102
Prilagođena srednja vrijednost	4,393**	9,269
Broj lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom po snimanju do 24. mjeseca	n=106	n=101
Prilagođena srednja vrijednost	0,436**	1,282
Anualizirana 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 da primi interferon 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 u velikoj mjeri vežu se za proteine plazme (>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 oboljelih od multiple skleroze koji su primali fingolimod 0,5 mg/dan, srednja količina fingolimoda (i fingolimod fosfata) u ejakulatu, u stanju dinamičke ravnoteže, bila je otprilike 10 000 puta manja od primijenjene peroralne doze (0,5 mg).

Biotransformacija

Fingolimod se u ljudi transformira reverzibilnom stereoselektivnom fosforilacijom u farmakološki aktivni (S)-enantiomer fingolimodfosfata. Fingolimod se eliminira oksidativnom biotransformacijom kataliziranom uglavnom putem CYP4F2 i moguće drugom izoenzimima, a zatim degradacijom sličnoj

onoj kod masnih kiselina u inaktivne metabolite. Također je zabilježena formacija 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 su: sam 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 iznosi $6,3 \pm 2,3$ 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 mokraćom u obliku inaktivnih metabolita. Fingolimod i fingolimodfosfat ne izlučuju se nepromijenjeni mokraćom nego 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 bubrega

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

Oštećenje jetre

U ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem 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 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 jetre. Prividni poluvijek eliminacije fingolimoda je nepromijenjen u ispitanika s blagim oštećenjem 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 jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3). Fingolimod treba uvoditi oprezno u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem 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 ili više godina (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

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

Koncentracija fingolimodfosfata u stanju dinamičke ravnoteže je otprilike 25% niža u pedijatrijskih bolesnika (10 godina i više) nakon primjene fingolimoda od 0,25 mg ili 0,5 mg dnevno u odnosu na koncentraciju u odraslih bolesnika liječenih fingolimodom od 0,5 mg jednom dnevno.

Nema dostupnih podataka u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički sigurnosni profil fingolimoda bio je procijenjen kod 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) kod 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 ekspoziciju (AUC) kod 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 puta veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) kod ljudi pri dozi od 0,5 mg. Međutim, u dvogodišnjem ispitivanju na miševima, povećana incidencija malignog limfoma bila je uočena pri dozama od 0,25 mg/kg i višim, što predstavlja približno šest puta veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) kod ljudi pri dnevnoj dozi od 0,5 mg.

Fingolimod nije pokazao mutageni niti klastogeni potencijal 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 puta veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) kod 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 toj dozi u štakora bila je slična onoj u bolesnika na 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 tim dozama u kunića bila je slična onoj u bolesnika na terapiji.

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

Fingolimod se izlučivao u mlijeku liječenih životinja tijekom laktacije u koncentracijama koje su za 2 do 3 puta više od onih koje se mogu naći u majčinoj plazmi. Fingolimod i njegovi metaboliti prešli su placentarnu barijeru u skotnih kunića.

Ispitivanja u mladim životinjama

Rezultati iz dva ispitivanja toksičnosti u mladim štakora pokazali su slab učinak na neurobihevirolni odgovor, zakašnjelo 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 mladim životinjama bili su usporedivi s onima u odraslih štakora kod sličnih razina doze, s iznimkom promjena u mineralnoj gustoći kostiju i neurobihevirolnom oštećenju (smanjen odgovor u testu prestrašenosti na zvučni podražaj, engl. *auditory startle response*) u dozi od 1,5 mg/kg i više, u mladim životinjama te odsutnosti hipertrofije glatkih mišića u plućima mladim štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

kalijev citrat hidrat
silicijev dioksid, bezvodni, koloidni
magnezijev stearat

Tijelo kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)

Ovojnica kapsule:

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/AL/ PVC-Al (Al-Al) blisteri koji sadrže 7, 28 ili 98 tvrdih kapsula.
OPA/AL/ PVC-Al (Al-Al) perforirani blisteri s jediničnom dozom koji sadrže 7x1, 28x1, 98x1 ili 100x1 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 GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

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

HR-H-675394741

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. lipnja 2020.

Datum obnove odobrenja: 10. veljače 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.02.2025.