

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gilenya[®], 0,5 mg, kapsule, tvrde

INN: fingolimod

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimod-hidroklorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrde kapsule od 16 mm, belog neprovidnog tela i svetložute neprovidne kape, sa utisnutom oznakom crne boje „FTY0.5 mg” na kapi i utisnutom oznakom žute boje u obliku dve kružne linije isprekidane na jednom mestu, na telu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Gilenya je indikovao kao monoterapija koja utiče na tok bolesti kod veoma aktivne relapsno -remitentne multiple skleroze kod sledeće grupe odraslih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata uzrasta 10 godina i starijih:

- Pacijenti sa veoma aktivnom bolešću, uprkos kompletnom i odgovarajućem vođenju terapije najmanje jednom terapijom koja modifikuje tok bolesti (za odstupanja i informacije o periodu eliminisanja leka iz organizma (engl. *washout period*) videti odeljke 4.4 i 5.1).

ili

- Pacijenti kod kojih se brzo razvija teška relapsno - remitentna multipla skleroza koja se definiše sa dva ili više relapsa koji onesposobljavaju pacijenta tokom jedne godine, i jednom ili više lezija koje pojačano vezuju gadolinijum prilikom snimanja mozga magnetnom rezonancom (engl. *Magnetic resonance imaging*, MRI), ili značajnim povećanjem broja T2 lezija u poređenju sa prethodnom skorašnjom MRI.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne i nadzire lekar koji ima iskustva u lečenju multiple skleroze.

Doziranje

Kod odraslih, preporučena doza fingolimoda je jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima oralno, jednom dnevno.

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 10 godina i starijih), preporučena doza zavisi od telesne mase:

- Pedijatrijski pacijenti sa telesnom masom ≤ 40 kg: jedna kapsula od 0,25 mg koja se uzima oralno jednom dnevno.
Lekom Gilenya, kapsule, tvrde, 0,5 mg nije moguće postići dozu od 0,25 mg.
Jačina leka od 0,25 mg nije dostupna na tržištu Republike Srbije.
- Pedijatrijski pacijenti sa telesnom masom ≥ 40 kg: jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima oralno jednom dnevno.

Pedijatrijski pacijenti koji započnu terapiju sa kapsulom od 0,25 mg i vremenom dostignu stabilnu telesnu masu iznad 40 kg, treba da pređu na kapsulu od 0,5 mg.

Kada se prelazi sa dnevne doze od 0,25 mg na 0,5 mg, preporučuje se ponavljanje istog praćenja primene prve doze leka kao i u inicijalnoj terapiji.

Preporučuje se isto praćenje prve doze kao i na početku terapije kada se terapija prekida na:

- Jedan ili više dana tokom prve dve nedelje terapije.
- Duže od sedam dana tokom treće i četvrte nedelje terapije.
- Duže od dve nedelje posle jednog meseca terapije.

Ako je terapija prekinuta u kraćem trajanju u odnosu na prethodno navedeno, terapiju treba nastaviti narednom dozom prema planiranom rasporedu (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Lek Gilenya treba oprezno koristiti kod pacijenata životnog doba 65 godina i starijih, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Fingolimod nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega u pivotalnim studijama multiple skleroze. Na osnovu kliničkih farmakoloških studija, nije potrebno prilagođavanje doza kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Lek Gilenya se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C) (videti odeljak 4.3). Iako nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre, potreban je oprez kada se započinje terapija kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene fingolimoda kod dece mlađe od 10 godina nije utvrđena. Nisu dostupni podaci. Postoje veoma ograničeni podaci koji su trenutno dostupni za decu uzrasta između 10-12 godina (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Način primene

Ovaj lek se primenjuje oralno.

Lek Gilenya može da se uzima sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2).

Kapsule treba uvek progutati cele, bez prethodnog otvaranja.

4.3. Kontraindikacije

- Sindrom imunodeficijencije.

- Pacijenti sa povećanim rizikom od nastanka oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitovane pacijente (uključujući one koji trenutno primaju imunosupresivnu terapiju ili one koji su imunokompromitovani zbog prethodnih terapija).
- Teške aktivne infekcije, aktivne hronične infekcije (hepatitis, tuberkuloza).
- Aktivni maligniteti.
- Teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C).
- Pacijenti koji su tokom prethodnih 6 meseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pektoris, moždani udar / tranzitorni ishemijski napad (engl. *transient ischaemic attack*, TIA), dekompenzovanu srčanu insuficijenciju (koja zahteva hospitalizaciju) ili srčanu insuficijenciju klase III/IV prema NYHA klasifikaciji (engl. *New York Heart Association*) (videti odeljak 4.4).
- Pacijenti sa teškim srčanim aritmijama koje zahtevaju antiaritmičku terapiju antiaritmikima klase Ia ili klase III (videti odeljak 4.4).
- Pacijenti sa atrioventrikularnim (AV) blokom drugog stepena *Mobitz* tip II ili AV blokom trećeg stepena ili sa *sick-sinus* sindromom, ukoliko ne nose pejsmejker (engl. *pacemaker*) (videti odeljak 4.4).
- Pacijenti sa početnom vrednošću QTc intervala ≥ 500 milisekundi (videti odeljak 4.4).
- Tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efektivnu kontracepciju (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bradikardija

Započinjanje terapije dovodi do prolaznog smanjenja srčane frekvence i takođe može da bude povezano sa odlaganjem u atrioventrikularnom sprovođenju, uključujući pojavu izolovanih slučajeva prolaznog, potpunog AV bloka koji spontano prolazi (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Nakon prve doze, usporenje srčane frekvence započinje u roku od 1 sata i dostiže maksimum u roku od 6 sati. Ovaj efekat nakon primenjene doze traje tokom narednih nekoliko dana, mada obično u blažem obliku, i obično se povlači tokom narednih nedelja. Sa nastavkom primene leka, prosečna vrednost srčane frekvence se vraća na početne vrednosti u roku od 1 meseca. Međutim, kod pojedinih pacijenata, postoji mogućnost da se srčana frekvencija ne vrati na početnu vrednost do kraja prvog meseca. Poremećaji sprovođenja su obično prolazni i asimptomatski. Obično nisu zahtevali terapiju i nestajali su tokom prva 24 sata terapije. Ako je potrebno, smanjenje srčane frekvence izazvano fingolimodom se može lečiti parenteralnom primenom atropina ili izoprenalina.

Kod svih pacijenta treba uraditi EKG i izmeriti krvni pritisak pre i 6 sati nakon prve doze leka Gilenya. Sve pacijente treba pratiti 6 sati zbog znakova i simptoma bradikardije uz merenje srčane frekvence i krvnog pritiska na jedan sat. Preporučuje se kontinuirani (engl. *real time*) EKG monitoring tokom ovog perioda od 6 sati.

Iste mere predostrožnosti kao i nakon primene prve doze preporučuju se kada pacijenti treba da budu prevedeni sa doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno.

Ako nakon primene doze dođe do pojave simptoma povezanih sa bradikardijom, treba započeti prikladno kliničko lečenje, i treba nastaviti sa praćenjem sve dok ovi simptomi ne povuku. Ako je pacijentu potrebna terapija lekovima tokom praćenja posle prve doze, treba nastaviti praćenje tokom cele noći u medicinskoj ustanovi i praćenje kao posle prve doze treba ponoviti posle druge doze leka Gilenya.

Ako je srčana frekvencija najmanja u 6. satu od primene prve doze (ukazujući na to da se maksimalno farmakodinamsko dejstvo na srce još uvek nije ispoljilo), praćenje treba produžiti za najmanje 2 sata i dok srčana frekvencija opet ne poveća. Dodatno, ako je posle 6 sati srčana frekvencija < 45 otkucaja u minuti kod odraslih, < 55 otkucaja u minuti kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 12 godina i starijih, ili < 60 otkucaja u minuti kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do mlađeg od 12 godina, ili EKG pokazuje novonastali AV blok drugog ili višeg stepena ili je QTc interval ≥ 500 milisekundi, neophodno je sprovesti produženi nadzor (bar tokom cele noći), i dok se nalazi ne stabilizuju. Pojava AV bloka trećeg stepena u bilo kom periodu takođe zahteva produženi nadzor (bar tokom cele noći).

Uticaj na srčanu frekvencu i atrioventrikularnu sprovodljivost može se ponovo javiti pri ponovnom uvođenju fingolimoda u terapiju, zavisno od vremena prekida terapije i vremena proteklog od početka terapije fingolimodom. Kada se terapija privremeno prekida preporučuje se isto praćenje posle prve doze na isti način kao i na početku terapije (videti odeljak 4.2).

Kod odraslih pacijenata lečenih fingolimodom prijavljeni su veoma retki slučajevi inverzije T-talasa. U slučaju inverzije T-talasa lekar koji je propisao lek treba da proveri da li nema udruženih znakova ili simptoma ishemije miokarda. Ukoliko se sumnja na ishemiju miokarda, preporučuje se da se zatraži savet kardiologa.

Zbog rizika od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma ili izraženih bradikardija, lek Gilenya se ne sme primenjivati kod pacijenata sa sino-atrijalnim srčanim blokom, sa simptomatskom bradikardijom, i rekurentnom sinkopom ili srčanim zastojem u anamnezi, ili kod pacijenata sa značajnim produženjem QT intervala (QTc > 470 milisekundi [odrasle osobe ženskog pola], QTc >460 milisekundi [deca ženskog pola] ili > 450 milisekundi [odrasle osobe i deca muškog pola]), nekontrolisanom hipertenzijom ili teškom apneom u toku spavanja (videti takođe odeljak 4.3). Kod ovih pacijenata, terapiju lekom Gilenya treba razmatrati samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalne rizike i potražiti savet od kardiologa pre započinjanja terapije da bi se odredilo najprikladnije praćenje pacijenta. Za početak terapije se preporučuje nadzor bar tokom cele noći (videti takođe odeljak 4.5).

Fingolimod nije ispitivan kod pacijenata sa aritmijama koje zahtevaju terapiju antiaritmicima klase Ia (npr. hinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amjodaron, sotalol). Antiaritmici klase Ia i klase III povezani su sa slučajevima *torsades de pointes* kod pacijenata sa bradikardijom (videti odeljak 4.3).

Iskustvo sa lekom Gilenya je ograničeno kod pacijenata koji imaju istovremenu terapiju beta blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvencu (kao što su verapamil ili diltiazem), ili drugim lekovima koji mogu smanjiti srčanu frekvencu (npr. ivabradin, digoksin, antiholinesterazni lekovi ili pilokarpin). S obzirom na to da je započinjanje terapije fingolimodom takođe povezano sa smanjenjem srčane frekvence (videti takođe odeljak 4.8, Bradiaritmija), istovremena primena ovih lekova tokom započinjanja terapije fingolimodom može biti povezana sa teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog mogućih aditivnih efekata na srčanu frekvencu, terapiju lekom Gilenya ne treba započinjati kod pacijenata koji se istovremeno leče ovim lekovima (videti odeljak 4.5). Kod ovih pacijenata, terapiju lekom Gilenya treba razmotriti samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalne rizike. Ako se razmatra terapija lekom Gilenya, treba potražiti savet od kardiologa u vezi prelaska na lekove koji ne smanjuju srčanu frekvencu pre započinjanja terapije. Ako ne može da se prekine terapija lekovima koji smanjuju srčanu frekvencu, treba potražiti savet od kardiologa da bi se odredio nadzor posle prve doze, preporučuje se produženi nadzor bar tokom cele noći (videti odeljak 4.5).

QT interval

U jednoj opsežnoj studiji QT intervala pri dozama od 1,25 mg ili 2,5 mg fingolimoda u stanju ravnoteže, kada je negativno hronotropno dejstvo fingolimoda i dalje prisutno, terapija fingolimodom dovela je do produženja QTc intervala, sa gornjom granicom 90% CI $\leq 13,0$ milisekundi. Nema povezanosti između fingolimoda i produženja QTc intervala sa odnosom doza-odgovor ili izloženost-odgovor. Nije bilo konzistentnih signala koji bi ukazivali na povećanu incidencu odstupanja od raspona QTc intervala, bilo kao apsolutnih vrednosti ili promene u odnosu na početne vrednosti, koja se dovodi u vezu sa terapijom fingolimodom.

Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. U studijama multiple skleroze, klinički značajna dejstva na produženje QTc-intervalu nisu zabeležena, ali pacijenti sa rizikom od produženja QT nisu bili uključeni u kliničke studije.

Zato je najbolje da se lekovi koji mogu da produže QTc interval izbegavaju kod pacijenata koji imaju značajne faktore rizika, npr. hipokalemiju ili kongenitalno produženje QT intervala.

Imunosupresivna dejstva

Fingolimod ima imunosupresivno dejstvo, koji kod pacijenata dovodi do predispozicije za rizik od nastanka infekcije, uključujući potencijalne oportunističke infekcije sa smrtnim ishodom, i povećava rizik od razvoja limfoma i drugih malignih bolesti, naročito malignih bolesti kože. Lekari treba pažljivo da prate pacijente, posebno one sa prisutnim dodatnim oboljenjima ili poznatim faktorima, kao što je prethodno primenjena imunosupresivna terapija. Ukoliko se sumnja na ovaj rizik, prekid terapije lekar treba da razmotri od slučaja do slučaja (videti takođe odeljak 4.4 „Infekcije“ i „Maligne bolesti kože“, kao i odeljak 4.8 „Limfomi“).

Infekcije

Ključno farmakološko dejstvo fingolimoda je dozno zavisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi na 20-30% od početnih vrednosti. Ovo je posledica reverzibilne sekvestracije limfocita u limfoidnim tkivima (videti odeljak 5.1).

Pre započinjanja terapije lekom Gilenya, treba imati što skorije rezultate kompletne krvne slike (tj. rezultate dobijene u poslednjih 6 meseci ili nakon prekida prethodne terapije). Procena kompletne krvne slike preporučuje se i periodično tokom terapije, u trećem mesecu i najmanje jednom godišnje nakon toga, i u slučaju znakova infekcije. Ako se potvrdi da je ukupan broj limfocita $<0,2 \times 10^9/L$, terapija treba da se obustavi, sve do oporavka, jer je u kliničkim studijama terapija fingolimodom obustavljena kada je ukupan broj limfocita bio $<0,2 \times 10^9/L$.

Započinjanje terapije lekom Gilenya treba odložiti kod pacijenata sa teškom aktivnom infekcijom dok se infekcija ne izleči.

Dejstvo leka Gilenya na imunski sistem mogao bi povećati rizik od nastanka infekcije, uključujući oportunističke infekcije (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata sa simptomima infekcije dok su na terapiji treba primeniti efikasne dijagnostičke i terapijske procedure. Prilikom procene pacijenta sa sumnjom na infekciju koja bi mogla biti ozbiljna, treba razmotriti upućivanje pacijenta lekaru sa iskustvom u lečenju infekcija. Tokom same terapije, pacijente treba uputiti da svom lekaru odmah prijave simptome infekcije.

Ako se kod pacijenta razvije teška infekcija, treba razmotriti obustavu terapije lekom Gilenya i treba uzeti u obzir odnos korist-rizik pre ponovnog uvođenja terapije.

Eliminacija fingolimoda nakon prekida terapije može trajati do dva meseca, pa zato tokom tog perioda treba nastaviti sa praćenjem pacijenta zbog pojave mogućih infekcija. Pacijente treba uputiti da prijave simptome infekcije i do 2 meseca po prekidu terapije fingolimodom.

Infekcija herpes virusom

Ozbiljni, životno ugrožavajući, slučajevi encefalitisa, meningitisa ili meningoencefalitisa ponekad i sa smrtnim ishodom, uzrokovani virusima *herpes simplex* i *varicella zoster* desili su se u bilo kom trenutku tokom terapije lekom Gilenya. Ako se javi herpesni encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis, terapiju lekom Gilenya treba obustaviti i primeniti odgovarajuću terapiju za navedenu infekciju.

Pre početka terapije lekom Gilenya, potrebno je proveriti postojanje antitela na *varicellu* (ovčije boginje). Preporučuje se da se pacijenti koji nemaju ovčije boginje u anamnezi koju je potvrdio zdravstveni radnik ili nemaju dokumentaciju o potpunom ciklusu vakcinacije protiv *varicelle*, testiraju na antitela na *varicella zoster* virus (VZV) pre početka terapije fingolimodom. Pre nego što se započne terapija lekom Gilenya preporučuje se celokupan ciklus vakcinacije protiv *varicelle* za pacijente sa negativnim nalazom na prisustvo antitela (videti odeljak 4.8). Započinjanje terapije fingolimodom treba odložiti za 1 mesec kako bi se omogućio potpuni efekat vakcinacije.

Kriptokokni meningitis

Slučajevi kriptokoknog meningitisa (gljivične infekcije), ponekad sa smrtnim ishodom, zabeleženi su nakon stavljanja leka u promet nakon približno 2-3 godine lečenja, mada tačna povezanost sa trajanjem lečenja nije poznata (videti odeljak 4.8). Pacijente koji imaju simptome i znakove koji odgovaraju kriptokoknom meningitisu (npr. glavobolja udružena sa psihičkim promenama kao što su konfuzija, halucinacije i/ili

izmene ličnosti) treba odmah dijagnostički proceniti. Ako se dijagnostikuje kriptokokni meningitis, primenu fingolimoda treba obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju. Potrebno je konsultovati više lekara specijalista (npr. infektologa) ako je opravdano ponovno započinjanje terapije fingolimodom.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) zabeležena je tokom lečenja fingolimodom nakon odobrenja za stavljanje leka u promet (videti odeljak 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje *John Cunningham virus* (JCV) i koja može biti sa smrtnim ishodom ili može dovesti do teške onesposobljenosti. Slučajevi PML su se događali približno nakon 2-3 godine lečenja monoterapijom bez prethodne izloženosti natalizumabu. Mada izgleda da se procenjen rizik povećava sa kumulativnom izloženošću tokom vremena, tačna povezanost sa trajanjem lečenja nije poznata. Dodatni slučajevi PML su se dogodili kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni natalizumabom, koji ima veću poznatu povezanost sa PML. PML se može javiti samo u prisustvu infekcije JCV-om. Ako se sprovodi testiranje na JCV, potrebno je imati u vidu da uticaj limfopenije na tačnost testiranja na anti-JCV antitela nije bio ispitivan kod pacijenata lečenih fingolimodom. Takođe treba napomenuti da negativan test na anti-JCV antitela ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om. Pre započinjanja terapije fingolimodom, potrebno je imati snimak početnog stanja magnetnom rezonancom (obično napravljen u okviru tri meseca) kao referencu. Nalazi MRI mogu da se pojave pre kliničkih znakova ili simptoma. Tokom rutinskog snimanja magnetnom rezonancom (u skladu sa nacionalnim i lokalnim preporukama), lekari treba da obrate pažnju na lezije koje upućuju na PML. MRI se može smatrati kao deo povećanog opreza kod pacijenata za koje se smatra da su izloženi povećanom riziku od PML. Prijavljivani su slučajevi asimptomatske PML zasnovani na nalazima MRI i pozitivne JCV DNK u cerebrospinalnoj tečnosti pacijenta na terapiji fingolimodom. Ako se sumnja na PML, neophodno je odmah obaviti snimanje MR-om u dijagnostičke svrhe, a lečenje fingolimodom treba obustaviti dok se ne isključi PML.

Infekcija humanim papilloma virusom

Infekcija humanim papilloma virusom (HPV), uključujući papilom, displaziju, bradavice i kancer povezan sa HPV infekcijama, prijavljivani su tokom terapije fingolimodom u periodu nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.8). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda, vakcinaciju protiv HPV treba razmotriti pre započinjanja terapije fingolimodom uzimajući u obzir preporuke za vakcinaciju. Preporučuje se skrining na maligni tumor, uključujući PAPA test prema standardnoj proceduri.

Edem makule

Edem makule sa ili bez simptoma poremećaja vida prijavljen je kod 0,5% pacijenata na terapiji sa 0,5 mg fingolimoda, i to uglavnom u prvih 3-4 meseci terapije (videti odeljak 4.8). Zato se preporučuje oftalmološki pregled 3-4 meseca nakon započinjanja terapije. Ako se pacijent požali na bilo kakve poremećaje vida u bilo kom trenutku dok uzima ovu terapiju, treba izvršiti pregled očnog dna, uključujući i makulu.

Pacijenti sa uveitisom u anamnezi i pacijenti sa dijabetes melitusom imaju povećani rizik od razvoja edema makule (videti odeljak 4.8). Fingolimod nije ispitivan kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji istovremeno imaju i dijabetes melitus. Preporučuje se da se pacijenti koji istovremeno imaju multiplu sklerozu i dijabetes melitus ili sa uveitisom u anamnezi, pre uvođenja terapije imaju oftalmološki pregled, a potom da idu na kontrolne preglede i tokom terapije.

Nije procenjivan nastavak terapije fingolimodom kod pacijenata koji imaju edem makule. Preporučuje se da se lek Gilenya obustavi ako pacijent razvije edem makule. Odluka o tome da li terapija fingolimodom treba da se ponovo uvede pošto se edem makule povuče, treba da uzme u obzir potencijalne koristi i rizike za svakog pacijenta pojedinačno.

Oštećenje funkcije jetre

Povećane vrednosti enzima jetre, posebno alanin aminotransaminaze (ALT), ali i gama glutamiltransferaze (GGT) i aspartat transaminaze (AST), zabeležene su kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji su bili na terapiji fingolimodom. Prijavljivi su slučajevi akutne insuficijencije jetre koji su zahtevali transplantaciju jetre i slučajevi klinički značajnog oštećenja funkcije jetre. Znaci oštećenja funkcije jetre, uključujući

izraženo povećanje vrednosti enzima jetre u serumu i povećanje ukupne koncentracije bilirubina, pojavili su se već deset dana nakon primene prve doze, a takođe su zabeleženi i nakon produžene primene. U kliničkim studijama, došlo je do povećanja vrednosti ALT do vrednosti tri ili više puta većih od gornje granice fiziološke vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN) kod 8,0% odraslih pacijenata lečenih fingolimodom od 0,5 mg fingolimoda u poređenju sa 1,9% pacijenata koji su uzimali placebo. Povećanje do vrednosti petostruko veće od ULN zabeleženo je kod 1,8% pacijenata lečenih fingolimodom i kod 0,9% pacijenata lečenih placebom. U kliničkim studijama, fingolimod je obustavljan ako su vrednosti bile veće od petostruke vrednosti ULN. Ponovno povećanje vrednosti transaminaza jetre javljao se pri ponovnom izlaganju kod nekih pacijenata, što potvrđuje povezanost sa fingolimodom. U kliničkim ispitivanjima, povećanja vrednosti transaminaza su se javljala u bilo kom periodu tokom terapije, iako se većina javljala u prvih 12 meseci. Vrednosti transaminaza u serumu su se normalizovale u roku od približno 2 meseca nakon obustave terapije fingolimodom.

Fingolimod nije ispitivan kod pacijenata sa već postojećim težim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) i kod ovih pacijenata ne sme da se koristi (videti odeljak 4.3).

Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda, uvođenje ove terapije treba odložiti kod pacijenata sa aktivnim virusnim hepatitisom, dok se ne izleči.

Pre uvođenja terapije fingolimodom potrebno je imati skorašnje rezultate vrednosti transaminaza i bilirubina (tj. koji su dobijeni pre manje od 6 meseci). Ako nema kliničkih simptoma, vrednost transaminaze jetre i bilirubina u serumu treba određivati u 1., 3., 6., 9. i 12. mesecu ove terapije, i periodično nakon toga do 2 meseca nakon prekida terapije lekom lekom Gilenya. Ako nema kliničkih simptoma, i ako su vrednosti transaminaza veće od trostruke ali manje od petostruke vrednosti ULN bez povećanja bilirubina u serumu, potrebno je uvesti češća merenja bilirubina u serumu i alkalne fosfataze da bi se potvrdilo da li se javljaju dalja povećanja i da bi se utvrdilo da li postoji neka druga etiologija poremećaja funkcije jetre. Ako su vrednosti transaminaza jetre najmanje 5 puta veće od ULN ili najmanje 3 puta veće od ULN uz bilo kakvo povećanje vrednosti bilirubina u serumu, terapiju lekom Gilenya treba obustaviti. Praćenje funkcije jetre treba nastaviti. Ako se vrednosti u serumu vrate na normalu (uključujući i to da je drugi uzrok poremećaja funkcije jetre otkriven), terapija lekom Gilenya može ponovo da se započne na osnovu pažljive procene koristi i rizika za pacijenta.

Pacijentima koji razviju simptome koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, zamor, anoreksija, ili žutica i/ili tamno prebojeni urin, treba odmah proveriti vrednosti enzima jetre i bilirubina, i obustaviti terapiju ako se potvrdi značajnije oštećenje jetre. Terapiju ne treba ponovo započinjati osim ako se ne utvrdi neka druga verovatna etiologija za znake i simptome oštećenja funkcije jetre.

Iako nema podataka koji bi ukazivali na to da su pacijenti sa već postojećim oboljenjem jetre izloženi većem riziku od razvoja povećanih vrednosti testova funkcije jetre kada uzimaju lek Gilenya, treba biti oprezan sa primenom leka Gilenya kod pacijenata koji imaju značajno oboljenje jetre u anamnezi.

Dejstva na krvni pritisak

Pacijenti sa hipertenzijom koja nije kontrolisana lekovima nisu učestvovali u kliničkim studijama sprovedenim pre stavljanja leka u promet, i potreban je poseban oprez kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom koji su na terapiji lekom Gilenya.

U kliničkim studijama multiple skleroze pacijenti koji su lečeni sa 0,5 mg fingolimoda u proseku su imali povećanje sistolnog krvnog pritiska od približno 3 mmHg i povećanje dijastolnog krvnog pritiska od približno 1 mmHg, što je uočeno po prvi put približno 1 mesec po započinjanju terapije, i održavalo se u nastavku terapije. U dvogodišnjoj placebo-kontrolisanoj studiji, hipertenzija je zabeležena kao neželjeni događaj kod 6,5% pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda i kod 3,3% onih koji su uzimali placebo. Prema tome, krvni pritisak treba redovno pratiti tokom terapije.

Respiratorna dejstva

Manja dozna zavisna smanjenja vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena (FEV₁) i difuzionog kapaciteta za ugljen-monoksid (engl. *diffusion capacity for carbon monoxide*, DLCO) zabeleženi su tokom terapije fingolimodom počev od prvog meseca, ali su vrednosti potom bile stabilne. Lek Gilenya treba oprezno da se primenjuje kod pacijenata sa teškim respiratornim bolestima, plućnom fibrozom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (videti odeljak 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Retki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) zabeleženi su pri dozi od 0,5 mg u kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.8). Zabeleženi simptomi uključuju iznenadni nastup teške glavobolje, mučninu, povraćanje, promenu mentalnog stanja, poremećaje vida i epileptične napade. Simptomi PRES-a su obično reverzibilni, ali se mogu razviti u ishemijski moždani udar ili moždano krvarenje. Odlaganje dijagnoze i lečenja može dovesti do trajnih neuroloških posledica. Ako se sumnja na PRES, terapiju lekom Gilenya treba prekinuti.

Prethodno lečenje imunosupresivima i imunomodulatorima

Nisu sprovedene studije kojima bi se procenila efikasnost i bezbednost fingolimoda kada pacijenti prelaze sa terapije teriflunomidom, dimetilfumaratom ili alemtuzumabom na lek Gilenya. Prilikom prelaska pacijenata sa bilo koje druge terapije koja modifikuje tok bolesti na lek Gilenya, u obzir se moraju uzeti poluvreme eliminacije i način delovanja druge terapije radi izbegavanja aditivnih imunskih efekata, uz istovremeno smanjivanje rizika od reaktivacije bolesti. Određivanje kompletne krvne slike se preporučuje pre započinjanja terapije lekom Gilenya da bi se osiguralo da su imunska dejstva od prethodne terapije (npr. citopenija) nestala.

Generalno, terapija lekom Gilenya se može započeti odmah nakon obustave terapije interferonom ili glatirameracetatom.

Za dimetilfumarat, period eliminacije leka iz organizma mora da bude dovoljan za oporavak krvne slike pre započinjanja terapije lekom Gilenya.

Zbog dugog poluvremena eliminacije natalizumaba, eliminacija obično traje do 2-3 meseca nakon obustave. Teriflunomid se takođe sporo eliminiše iz plazme. Bez procesa ubrzane eliminacije, uklanjanje teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko meseci do 2 godine. Preporučuje se proces ubrzane eliminacije opisan u Sažetku karakteristika leka za teriflunomid, u suprotnom period eliminacije leka iz organizma ne sme da bude kraći od 3,5 meseci. Neophodna je opreznost zbog mogućeg istovremenog imunskog efekta kada pacijenti prelaze sa natalizumaba ili teriflunomida na lek Gilenya.

Alemtuzumab ima snažno i produženo imunosupresivno dejstvo. S obzirom na to da je stvarno vreme trajanja ovih dejstava nepoznato, ne preporučuje se započinjanje terapije lekom Gilenya nakon terapije alemtuzumabom, osim ukoliko korist od ove terapije jasno prevazilazi rizik kod svakog pacijenta pojedinačno.

Odluku o istovremenoj primeni produžene terapije kortikosteroidima treba doneti nakon pažljivog razmatranja.

Istovremena primena sa snažnim induktorima CYP450

Kombinaciju fingolimoda i snažnih induktora CYP450 potrebno je oprezno primenjivati. Istovremena primena sa kantarionom se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Maligne bolesti

Maligne bolesti kože

Kod pacijenata na terapiji fingolimodom su prijavljeni slučajevi karcinoma bazalnih ćelija (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i drugih neoplazmi kože, uključujući maligni melanom, karcinom skvamoznih ćelija, Kapošijev sarkom i karcinom *Merkel*-ovih ćelija (videti odeljak 4.8). Neophodno je praćenje pojave lezija na koži i preporučuje se lekarski pregled kože na početku primene leka, a potom svakih 6 do 12 meseci prema kliničkoj proceni. U slučaju da se otkriju sumnjive lezije, pacijenta treba uputiti dermatologu.

Zbog potencijalnog rizika od nastanka malignih promena na koži, pacijente koji su na terapiji fingolimodom treba upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svetlosti bez odgovarajuće zaštite. Ovi pacijenti ne treba istovremeno da primaju fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA-fotohemoterapiju.

Limfomi

Bilo je slučajeva limfoma u kliničkim studijama i u periodu nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.8). Prijavljeni slučajevi su bili heterogeni po prirodi, većinom *non-Hodgkin*-ov limfom, uključujući B-ćelijske i T-ćelijske limfome. Zapaženi su slučajevi T-limfoma kože (*mycosis fungoides*). Takođe je zapažen i *Epstein-Barr* virus (EBV) pozitivni B-ćelijski limfom sa smrtnim ishodom. Ako se sumnja na limfom, terapiju treba prekinuti.

Žene u reproduktivnom periodu

Zbog rizika po fetus, fingolimod je kontraindikovano tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efektivnu kontracepciju. Pre započinjanja terapije, žene u reproduktivnom periodu moraju da budu obaveštene o riziku po fetus, moraju da imaju negativan test na trudnoću i moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i 2 meseca nakon prekida terapije (videti odeljke 4.3 i 4.6 i informaciju koja se nalazi u Edukativnom materijalu za lekare).

Tumefaktne lezije

U periodu nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su retki slučajevi tumefaktnih lezija povezani sa relapsom multiple skleroze. U slučaju teških relapsa, treba da se uradi MRI da bi se isključile tumefaktne lezije. Lekar treba da razmotri prekid terapije od slučaja do slučaja na osnovu individualne koristi i rizika.

Povratak aktivnosti bolesti (*rebound* efekat) nakon prekida primene fingolimoda

U periodu nakon stavljanja leka u promet, retko je primećeno ozbiljno pogoršanje bolesti kod nekih pacijenata nakon prestanka uzimanja fingolimoda. Ovo je uopšteno zabeleženo tokom 12 nedelja nakon prestanka primene fingolimoda, ali takođe je prijavljivano i do 24 nedelje nakon prestanka primene fingolimoda. Zbog toga je potreban oprez kada se obustavlja terapija fingolimodom. Ukoliko je procenjeno da je prekid upotrebe leka Gilenya neophodan, treba razmotriti mogućnost rekurentnosti bolesti izrazito velike aktivnosti i pacijente treba pratiti zbog relevantnih znakova i simptoma i započinjanja odgovarajuće terapije prema potrebi (videti odeljak u nastavku „Prekid terapije“).

Prekid terapije

Ako je doneta odluka da se prekinje terapija lekom Gilenya, potreban je interval od 6 nedelja bez terapije, a na osnovu vrednosti poluvremena eliminacije, kako bi se fingolimod eliminisao iz cirkulacije (videti odeljak 5.2). Broj limfocita kod većine pacijenata se progresivno vraća na uobičajene vrednosti unutar 1-2 meseca po prekidu terapije (videti odeljak 5.1) iako potpuni oporavak kod nekih pacijenata može trajati značajno duže. Zapocinjanje drugih terapija u ovom periodu će dovesti do istovremenog izlaganja fingolimodu. Upotreba imunosupresiva ubrzo po obustavi leka Gilenya može da dovede do aditivnog dejstva na imunski sistem, pa je zato neophodan oprez.

Oprez je takođe potreban prilikom prekida terapije, usled rizika od ponovne aktivacije bolesti (videti prethodno naveden odeljak „Povratak aktivnosti bolesti (*rebound* efekat) nakon prekida primene

fingolimoda“). Ako je potrebno prekinuti terapiju lekom leka Gilenya, pacijente treba nadgledati u ovom periodu kako bi se utvrdilo da li ima relevantnih znakova ponovne aktivacije bolesti.

Uticaj na serološke testove

Budući da fingolimod smanjuje broj limfocita u krvi putem preraspodele u sekundarnim limfoidnim organima, broj limfocita u perifernoj krvi se ne može koristiti za procenu statusa podgrupa limfocita kod pacijenata na terapiji lekom Gilenya. Laboratorijske analize uključujući i upotrebu cirkulišućih mononuklearnih ćelija zahtevaju veće količine krvi zbog smanjenog broja limfocita u cirkulaciji.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata je sličan onom kod odraslih i upozorenja i mere opreza kod odraslih su zbog toga primenljive i kod pedijatrijskih pacijenata.

Pri propisivanju leka Gilenya pedijatrijskim pacijentima posebno treba nagasiti sledeće:

- Treba se pridržavati mera opreza kod primene prve doze (videti u prethodnom tekstu „Bradiartimija“). Iste mere opreza kao kod primene prve doze se preporučuju kada pacijenti prelaze sa dnevne doze od 0,25 mg na 0,5 mg.
- U kontrolisanoj pedijatrijskom ispitivanju D2311, prijavljivani su slučajevi epileptičnih napada, anksioznosti, depresivnog raspoloženja i depresije sa većom učestalošću kod pacijenta lečenih fingolimodom u poređenju sa pacijentima lečenih interferonom beta-1a. Potreban je oprez u ovoj populaciji (videti „Pedijatrijska populacija“ u odeljku 4.8).
- Blago izolovano povećanje koncentracije bilirubina primećeno je kod pedijatrijskih pacijenata koji uzimaju lek Gilenya.
- Preporučuje se da pedijatrijski pacijenti završe sa celokupnom imunizacijom u skladu sa vodičima za vakcinaciju pre započinjanja primene leka Gilenya (videti u prethodnom tekstu „Infekcije“).
- Dostupi su veoma ograničeni podaci kod dece uzrasta od 10 do 12 godina, sa manje od 40 kg ili prema *Tanner* skali <2 (videti odeljke 4.8 i 5.1). U ovim podgrupama je potreban oprez zbog veoma ograničenih saznanja koja su dostupna iz kliničkih studija.
- Podaci o bezbednosti dugoročne primene kod pedijatrijske populacije nisu dostupni.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Terapija antineoplastcima, imunomodulatorima ili imunosupresivima

Terapiju antineoplastcima, imunomodulatorima ili imunosupresivima ne treba primenjivati istovremeno sa lekom Gilenya zbog rizika od aditivnih efekata na imunski sistem (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Potreban je oprez i kod prevođenja pacijenata sa dugodelujućih terapija sa imunskim efektima kao što su natalizumab, teriflunomid ili mitoksantron (videti odeljak 4.4). U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze istovremena terapija relapsa kratkotrajnom primenom kortikosteroida nije bila povezana sa povećanom stopom infekcija.

Vakcinacija

Tokom terapije lekom Gilenya i do dva meseca po njenoj obustavi, vakcinacija može biti manje delotvorna. Upotreba živih atenuisanih vakcina može imati rizik od infekcije i zato je treba izbegavati (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Lekovi koji indukuju bradikardiju

Fingolimod je ispitivan u kombinaciji sa atenololom i diltiazemom. Kada je fingolimod primenjivan sa atenololom u studiji interakcija sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, dolazilo je do dodatnih 15% smanjenja vrednosti srčane frekvence na početku lečenja fingolimodom, što nije zabeleženo kod diltiazema.

Terapiju lekom Gilenya ne treba započinjati kod pacijenata koji uzimaju beta blokatore, ili druge lekove koje mogu da smanje srčanu frekvencu, kao što su antiaritmici klase Ia i III, blokatori kalcijumskih kanala (kao što su verapamil ili diltiazem), ivabradin, digoksin, antiholinesterazni lekovi ili pilokarpin, zbog potencijalnih aditivnih dejstava na srčanu frekvencu (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ako se kod takvih pacijenata razmatra terapija lekom Gilenya, treba potražiti savet kardiologa u vezi sa prevođenjem na lekove koji ne smanjuju srčanu frekvencu ili adekvatnim praćenjem pri započinjanju terapije, preporučuje se praćenje bar tokom cele noći, u slučaju da ne može da se prekine primena lekova koji smanjuju srčanu frekvencu.

Farmakokinetičke interakcije drugih lekova sa fingolimodom

Fingolimod se uglavnom metaboliše pomoću CYP4F2. Drugi enzimi, kao što je CYP3A4, takođe mogu da doprinesu njegovom metabolizmu, naročito u slučaju snažne indukcije CYP3A4. Ne očekuje se ni da će snažni inhibitori transportnih proteina uticati na raspodelu fingolimoda. Istovremeno davanje fingolimoda sa ketokonazolom dovelo je do 1,7 puta veće izloženosti fingolimodu i fingolimod-fosfatu (izraženo kroz vrednost PIK- površina ispod krive) inhibicijom CYP4F2. Treba biti oprezan sa lekovima koji mogu da inhibiraju CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, neki makrolidi kao što su klaritromicin ili telitromicin).

Istovremena primena karbamazepina od 600 mg dva puta dnevno u stanju ravnoteže i jednokratne doze fingolimoda od 2 mg smanjila je vrednost PIK fingolimoda i njegovog metabolita za otprilike 40%. Drugi snažni induktori enzima CYP3A4, na primer rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz i kantaron mogu smanjiti vrednost PIK fingolimoda i njegovog metabolita, bar do te mere. Budući da bi to potencijalno moglo narušiti efikasnost, potreban je oprez kod njihove istovremene primene. Istovremena primena sa kantaronom se, međutim, ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetičke interakcije-uticajfingolimoda na druge lekove

Malo je verovatno da će fingolimod stupati u interakciju sa lekovima koji se uglavnom eliminišu preko CYP450 enzima ili supstratima glavnih proteina nosača.

Istovremena primena fingolimoda sa ciklosporinom nije dovela do promene u izloženosti ni ciklosporinu ni fingolimodu. Prema tome, ne očekuje se da će fingolimod menjati farmakokinetiku lekova koji su supstrati CYP3A4.

Istovremena primena fingolimoda sa oralnim kontraceptivima (etinilestradiol i levonorgestrel) nije dovela do promene u izloženosti oralnim kontraceptivima. Nisu rađene studije interakcija sa oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, ali se ne očekuje bilo koje dejstvo fingolimoda na izloženost ovim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu / kontracepcija kod žena

Fingolimod je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efektivnu kontracepciju (videti odeljak 4.3). Zbog toga, pre započinjanja terapije, kod žena u reproduktivnom periodu, mora postojati negativan rezultat testa na trudnoću i potrebno je obezbediti savetovanje vezano za ozbiljan rizik po fetus. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije i 2 meseca nakon prekida primene leka Gilenya, s obzirom da je fingolimodu potrebno približno 2 meseca da se eliminiše iz organizma nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4).

Posebne mere su takođe uključene u edukativni materijal namanjen lekarima. Te mere se moraju sprovesti pre nego što se fingolimod propiše pacijentkinji kao i tokom terapije.

Kada se terapija fingolimodom prekida radi planiranja trudnoće, treba uzeti u obzir moguću ponovnu aktivaciju bolesti (videti odeljak 4.4).

Trudnoća

Na osnovu iskustva kod ljudi, podaci dobijeni nakon stavljanja leka u promet ukazuju da je primena fingolimoda tokom trudnoće povezana sa 2 puta većim rizikom od pojave većih urođenih malformacija, u poređenju sa stopom zabeleženom u opštoj populaciji (2-3%; EUROCAT).

Najčešće su prijavljivane sledeće velike malformacije:

- kongenitalna oboljenja srca kao što su atrijalni i ventrikularni septalni defekti, tetralogija *Fallot*;
- poremećaji funkcije bubrega;
- poremećaji mišićno-koštanog sistema.

Nema podataka o dejstvu fingolimoda na kontrakcije i porođaj.

Studije sprovedene na životinjama ukazale su na reproduktivnu toksičnost, uključujući i gubitak fetusa i oštećenja organa, posebno perzistentni *truncus arteriosus* i ventrikularni septalni defekt (videti odeljak 5.3). Takođe, poznato je da je jedan receptor na koji utiče fingolimod (sfingozin 1-fosfatni receptor) uključen u formiranje krvnih sudova tokom embriogeneze.

Shodno tome, fingolimod je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3). Terapiju fingolimoda treba obustaviti 2 meseca pre planiranja trudnoće (videti odeljak 4.4). Ako žena zatrudni tokom terapije fingolimodom, primena leka se mora obustaviti. Treba savetovati pacijentkinju vezano za rizik o štetnim uticajima na fetus povezanih sa terapijom i treba uraditi ultrazvučne preglede.

Dojenje

Fingolimod se izlučuje u mleko životinja koje su uzimale ovaj lek tokom laktacije (videti odeljak 5.3). Zbog mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija na fingolimod kod odojčadi, žene koje uzimaju lek Gilenya ne smeju da doje.

Plodnost

Podaci iz pretkliničkih studija ne ukazuju da bi primena fingolimoda mogla da bude povezana sa povećanim rizikom od smanjene plodnosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Fingolimod nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Međutim, vrtoglavica ili pospanost mogu povremeno da se jave kada se započinje terapija ovim lekom. Kada se započinje sa lekom Gilenya preporučuje se da se pacijent prati tokom perioda od 6 sati (videti odeljak 4.4, Bradiaritmija).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije (incidenca $\geq 10\%$) pri dozi od 0,5 mg su bile glavobolja (24,5%), povećanje vrednosti enzima jetre (15,2%), dijareja (12,6%), kašalj (12,3%), grip (11,4%), sinuzitis (10,9%) i bol u leđima (10,0%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima, kao i one koje potiču iz spontanih prijava slučajeva ili slučajeva iz literature u periodu nakon stavljanja leka u promet prikazane su u nastavku. Učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na

osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su su navedena prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Veoma često:	Grip Sinuzitis
Često:	Infekcije herpes virusom Bronhitis <i>Tinea versicolor</i>
Povremeno:	Pneumonija
Nepoznato:	Progresivna multifokalna leukopencefalopatija (PML)** Kriptokokne infekcije**
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Često:	Bazocelularni karcinom
Povremeno:	Maligni melanom****
Retko:	Limfom*** Karcinom skvamoznih ćelija****
Veoma retko:	Kapošijev sarkom****
Nepoznato:	Karcinom <i>Merkel</i> -ovih ćelija***
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često:	Limfopenija Leukopenija
Povremeno:	Trombocitopenija
Nepoznato:	Autoimuna hemolitička anemija*** Periferni edem***
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznato:	Reakcije hipersenzitivnosti, uključujući osip, urtikariju i angioedem na početku terapije***
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija
Povremeno:	Depresivno raspoloženje
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	Glavobolja
Često:	Vrtoglavica Migrena
Povremeno:	Epileptični napadi
Retko:	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*
Nepoznato:	Teška egzacerbacija bolesti nakon prestanka terapije fingolimodom***
Poremećaji oka	
Često:	Zamućenje vida
Povremeno:	Edem makule
Kardiološki poremećaji	
Često:	Bradikardija Atrioventrikularni blok
Veoma retko:	Inverzija T-talasa***
Vaskularni poremećaji	
Često:	Hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često:	Kašalj
Često:	Dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	Dijareja

Povremeno:	Mučnina***
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato:	Akutna insuficijencija jetre***
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	Ekcem Alopecija Pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma često:	Bol u leđima
Često:	Mijalgija Artralgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često:	Astenija
Ispitivanja	
Veoma često:	Povećane vrednosti enzima jetre (povećane vrednosti alanin transaminaza, gamaglutamil transferaza, aspartat transaminaza)
Često:	Smanjenje telesne mase*** Povećanje vrednosti triglicerida u krvi
Povremeno:	Smanjen broj neutrofila
<p>* Kategorija učestalosti zasniva se na procenjenoj izloženosti približno 10000 pacijenata fingolimodu u svim kliničkim ispitivanjima.</p> <p>** PML i kriptokokne infekcije (uključujući slučajeve kriptokoknog meningitisa) zabeležene su u nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.4)</p> <p>*** Neželjene reakcije iz spontanog prijavljivanja i literature</p> <p>**** Kategorija učestalosti i procena rizika su zasnovani na proceni izloženosti više od 24000 pacijenata fingolimodu u dozi od 0,5 mg u svim kliničkim ispitivanjima.</p>	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije

U kliničkim studijama multiple skleroze ukupna stopa infekcija (65,1%) pri dozi od 0,5 mg bila je slična kao i za placebo. Međutim, infekcije donjih disajnih puteva, primarno bronhitis i u manjoj meri infekcija herpes virusom i pneumonija bile su češće kod pacijenata koji su bili na terapiji fingolimodom.

Neki slučajevi diseminovane infekcije herpesom, uključujući i smrtne slučajeve, zabeleženi su čak i sa dozom od 0,5 mg.

Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi oportunističkih infekcija virusnim (npr. virusom *varicella-zoster* [VZV], virusom *John Cunningham* [JCV] koji uzrokuje progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju, herpes simpleks virusom [HSV]), gljivičnim (npr. kriptokokama, uključujući kriptokokni meningitis) ili bakterijskim (npr. atipičnom mikobakterijom) patogenima, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi infekcije humanim papiloma virusom (HPV), uključujući papilome, displaziju, bradavice i kancer povezan sa HPV (videti odeljak 4.4). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda, treba razmotriti vakcinaciju protiv HPV pre započinjanja terapije fingolimodom, uzimajući u obzir preporuke za vakcinaciju. Skrining na rak, uključujući PAPA test, savetuje se prema standardu zdravstvene zaštite.

Edem makule

U kliničkim studijama multiple skleroze edem makule se javio kod 0,5% pacijenata lečenih preporučenom dozom od 0,5 mg i kod 1,1% pacijenata lečenih većom dozom od 1,25 mg. Većina ovih slučajeva javila se u prvih 3-4 meseca terapije. Neki pacijenti su se žalili na zamagljen vid ili oslabljenu oštrinu vida, a ostali slučajevi su bili asimptomatski i dijagnostikovani na redovnom oftalmološkom pregledu. Edem makule se po

pravilu smanjivao, ili spontano povlačio po obustavi terapije. Rizik od recidiva po ponovnom izlaganju leku nije procenjivan.

Incidenca edema makule povećana je kod pacijenata sa multiplom sklerozom sa podacima o uveitisu u anamnezi (17% sa podacima o uveitisu u anamnezi nasuprot 0,6% bez podataka o uveitisu u anamnezi). Lek Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa multiplom sklerozom i dijabetes melitusom, oboljenjem koje je povezano sa povećanim rizikom od edema makule (videti odeljak 4.4). U kliničkim studijama sa pacijentima sa transplantiranim bubregom u koje su bili uključeni i pacijenti sa dijabetes melitusom, terapija fingolimodom u dozama od 2,5 mg i 5 mg dovela je do udvostručavanja incidence edema makule.

Bradikardija

Započinjanje terapije dovodi do prolaznog smanjenja srčane frekvence i može da bude povezano sa odlaganjem u atrioventrikularnom sprovođenju. U kliničkim studijama sa multiplom sklerozom maksimalno smanjenje srčane frekvence zabeleženo je u okviru 6 sati od započinjanja terapije, sa opadanjem srčane frekvence u proseku za 12-13 otkucaja u minuti kada se uzima 0,5 mg fingolimoda. Srčana frekvencija ispod 40 otkucaja u minuti kod odraslih, i ispod 50 otkucaja u minuti kod pedijatrijskih pacijenata je retko zabeležena kod pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda. Prosečna vrednost srčane frekvence se vratila na početne vrednosti u roku od mesec dana hronične terapije. Bradikardija je po pravilu bila asimptomatska, ali su neki pacijenti ipak imali blage do umerene simptome, uključujući hipotenziju, vrtoglavicu, zamor i/ili palpitacije, koji su nestajali tokom prvih 24 sata po uvođenju terapije (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, atrioventrikularni blok prvog stepena (produženi PR interval na EKG-u) otkriven je nakon početka terapije kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata. U kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata se javio kod 4,7% pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda, kod 2,8% pacijenata koji su uzimali intramuskularni interferon beta-1a i kod 1,6% pacijenata koji su uzimali placebo. Atrioventrikularni blok drugog stepena otkriven je kod manje od 0,2% pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda. Nakon stavljanja leka u promet, zabeleženi su tokom 6 sati praćenja nakon prve doze leka Gilenya izolovani slučajevi prolaznog kompletnog AV bloka koji se spontano povukao. Pacijenti su se spontano oporavili. Poremećaji sprovodljivosti koji su praćeni i u kliničkim studijama, i u periodu nakon stavljanja leka u promet, bili su obično prolazni, asimptomatski i povlačili su se tokom prvih 24 sata od započinjanja terapije. Iako većini pacijenata nije bila potrebna medicinska intervencija, jedan pacijent koji je uzimao 0,5 mg fingolimoda primio je izoprenalin za asimptomatski atrioventrikularni blok drugog stepena Mobitz I.

Nakon stavljanja leka u promet, u toku 24 sata od prve doze javili su se izolovani događaji sa odloženim početkom koji uključuju prolaznu asistoliju i neobjašnjivu smrt. Ovim slučajevima doprinosi i istovremena primena drugih lekova i/ili prethodno postojeće oboljenje. Povezanost ovih događaja sa primenom leka Gilenya nije pouzdana.

Krvni pritisak

U kliničkim studijama multiple skleroze primena 0,5 mg fingolimoda bila je povezana sa prosečnim povećanjem sistolnog krvnog pritiska od približno 3 mmHg i povećanjem dijastolnog krvnog pritiska od približno 1 mmHg, što se manifestovalo približno 1 mesec nakon početka terapije. Ovo povećanje se održalo u nastavku terapije. Hipertenzija je prijavljena kod 6,5% pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda i kod 3,3% onih koji su uzimali placebo. Nakon stavljanja leka u promet, prijavljivani su slučajevi hipertenzije u toku prvog meseca od započinjanja terapije i tokom prvog dana terapije, koji mogu zahtevati terapiju antihipertenzivnim lekovima ili prekid terapije lekom Gilenya (videti takođe odeljak 4.4, Dejstva na krvni pritisak).

Funkcija jetre

Povećanje vrednosti enzima jetre zabeleženo je kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa multiplom sklerozom koji su bili na terapiji lekom Gilenya. U kliničkim studijama, od odraslih pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda, 8,0% je imalo asimptomatsko povećanje vrednosti ALT u serumu ≥ 3 puta vrednost ULN (engl. *Upper limit of normal*), a 1,8% pacijenata je imalo to povećanje ≥ 5 puta vrednost ULN. Ponovno povećanje vrednosti transaminaza jetre javilo se pri ponovnom izlaganju kod nekih pacijenata, što potvrđuje povezanost sa ovim lekom. U kliničkim ispitivanjima, povećanja vrednosti transaminaza su se

javljala u bilo koje vreme tokom lečenja, međutim većina se javljala tokom prvih 12 meseci lečenja. Vrednosti ALT su se vratile na uobičajene u roku od približno 2 meseca po obustavi terapije. Kod malog broja pacijenata (N=10 sa 1,25 mg, N=2 sa 0,5 mg) kod kojih su zabeležena povećanja vrednosti ALT $\geq 5x$ ULN i kod kojih je terapija fingolimodom nastavljena, vrednosti ALT su se vratile na uobičajene u roku od približno 5 meseci (videti odeljak 4.4, *Funkcija jetre*).

Poremećaji nervnog sistema

U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata koji su uzimali veće doze fingolimodom (1,25 mg ili 5,0 mg), javila su se retka neželjena dejstva na nivou nervnog sistema, uključujući ishemijske i hemoragijske moždane udare i atipične neurološke poremećaje kao što su događaji slični akutnom diseminovanom encefalomijelitisu (ADEM).

U kliničkim studijama i u periodu nakon stavljanja leka u promet kod pacijenata koji su uzimali fingolimod zabeleženi su slučajevi epileptičnih napada, uključujući *status epilepticus*.

Vaskularni poremećaji

Retki slučajevi periferne arterijske okluzivne bolesti zabeleženi su kod pacijenata lečenih većim dozama fingolimoda (1,25 mg).

Respiratorni sistem

Manja dozno zavisna smanjenja vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena (FEV₁) i difuzionog kapaciteta za ugljen-monoksid (DLCO) zabeleženi su pri primeni leka Gilenya od prvog meseca, nakon čega su ostala stabilna. U 24. mesecu, smanjenje u odnosu na početne vrednosti u procentima predviđenog FEV₁ iznosilo je 2,7% za 0,5 mg fingolimoda i 1,2% za placebo, gde je ova razlika nestala po obustavi terapije. Za DLCO, smanjenje u 24. mesecu iznosilo je 3,3% za 0,5 mg fingolimoda i 2,7% za placebo (videti takođe odeljak 4.4, *Respiratorna dejstva*).

Limfomi

Zabeleženi su slučajevi različitih tipova limfoma, u toku obe kliničke studije i nakon stavljanja leka u promet, uključujući jedan smrtni slučaj B ćelijskog limfoma pozitivnog na *Epstein-Barr* virus (EBV). Učestalost slučajeva *non-Hodgkin-ovih* limfoma (B ćelija i T ćelija) bila je veća u kliničkim studijama nego što se očekuje u opštoj populaciji. Zabeleženi su i slučajevi T-ćelija u razdoblju nakon stavljanja leka u promet, uključujući slučajeve T-ćelijskih limfoma kože (lat. *mycosis fungoides*) (videti takođe odeljak 4.4, *Maligne bolesti*).

Hemofagocitni sindrom

Veoma retki slučajevi hemofagocitnog sindroma (HFS) sa smrtnim ishodom zabeleženi su kod pacijenata lečenih fingolimodom u prisustvu infekcije. HFS je retko stanje za koje se smatra da je povezano sa infekcijama, imunosupresijom i raznim autoimunskim bolestima.

Pedijatrijska populacija

U kontrolisanoj pedijatrijskoj studiji D2311 (videti odeljak 5.1), bezbednosni profil pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do mlađeg od 18 godina) koji su uzimali 0,25 mg ili 0,5 mg fingolimoda dnevno, bio je sličan onome kod odraslih pacijenata. Bilo je ipak primećeno više neuroloških i psihijatrijskih poremećaja u studiji. U ovoj podgrupi je potreban oprez zbog veoma ograničenog znanja dostupnog iz kliničkih studija.

U pedijatrijskoj studiji, prijavljivani su slučajevi epileptičnih napada kod 5,6% pacijenata na terapiji fingolimodom i kod 0,9% pacijenata na terapiji beta-1a interferonom.

Poznato je da se depresija i anksioznost javljaju sa povećanom učestalošću kod populacije obolele od multiple skleroze. Depresija i anksioznost su takođe prijavljivani kod pedijatrijskih pacijenata na terapiji fingolimodom.

Blago izolovano povećanje koncentracije bilirubina zabeleženo je kod pedijatrijskih pacijenata koji su uzimali fingolimod.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zdravi odrasli dobrovoljci su dobro podnosili pojedinačne doze koje su do 80 puta veće od preporučene (0,5 mg). Pri dozi od 40 mg, 5 od 6 ispitanika prijavilo je blago stezanje u plućima ili nelagodnost koja je klinički odgovarala maloj reaktivnosti disajnih puteva.

Fingolimod može da izazove bradikardiju na početku terapije. Smanjenje srčane frekvence obično započinje u roku od 1 sata od primene prve doze, i najizraženije je u roku od 6 sati. Negativno hronotropno dejstvo leka Gilenya traje i nakon 6 sati i progresivno se smanjuje tokom narednih dana terapije (za detalje videti odeljak 4.4). Postoje izveštaji o sporom atrioventrikularnom sprovođenju, sa izolovanim slučajevima prolaznog, kompletnog AV bloka koji se spontano povukao (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Ako predoziranje predstavlja prvo izlaganje leku Gilenya, važno je pratiti pacijenta sa kontinuiranim (engl. *real time*) EKG-om i merenjem pulsa i krvnog pritiska na svakih sat vremena, najmanje tokom prvih 6 sati (videti odeljak 4.4).

Dodatno, ako je posle 6 sati srčana frekvencija < 45 otkucaja u minuti kod odraslih, <55 otkucaja u minuti kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 12 godina ili starijih, ili <60 otkucaja u minuti kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do mlađeg od 12 godina, ili ako EKG 6 sati nakon prve doze pokazuje AV blok drugog ili višeg stepena, ili ako pokazuje QTc interval ≥ 500 milisekundi, nadzor treba produžiti bar tokom cele noći i dok se nalazi ne stabilizuju. Pojava AV bloka trećeg stepena u bilo kom trenutku takođe zahteva produžen nadzor, uključujući praćenje tokom cele noći.

Fingolimod ne može da se eliminiše iz organizma ni dijalizom, ni izmenom plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivna sredstva, selektivni imunosupresivi

ATC šifra: L04AA27

Mehanizam dejstva

Fingolimod je modulator receptora sfingozin 1-fosfata. Fingolimod se metaboliše pomoću sfingozin kinaze u aktivni metabolit fingolimod-fosfat. Fingolimod-fosfat se u malim nanomolarnim koncentracijama vezuje za sfingozin 1-fosfat (S1P) receptor 1 koji se nalazi na limfocitima i lako prolazi krvno-moždanu barijeru pa se vezuje za S1P receptor 1 koji se nalazi na nervnim ćelijama u centralnom nervnom sistemu (CNS). Delujući kao funkcionalni antagonist S1P receptora na limfocitima, fingolimod-fosfat blokira sposobnost limfocita da

napuste limfne noduse, izazivajući više redistribuciju, nego depleciju limfocita. Studije na životinjama su pokazale da redistribucija smanjuje infiltraciju patogenih limfocitnih ćelija, uključujući pro-inflamatorne ćelije Th17 u CNS, gde bi bili uključeni u zapaljenje nerava i oštećenje nervnog tkiva. Studije na životinjama i *in vitro* eksperimenti ukazuju da fingolimod može da deluje i putem interakcije sa S1P receptorima na nervnim ćelijama.

Farmakodinamska dejstva

U roku od 4-6 sati posle prve doze 0,5 mg fingolimoda, broj limfocita se smanjuje na približno 75% početne vrednosti u perifernoj krvi. Sa nastavkom svakodnevnog doziranja, broj limfocita nastavlja da opada tokom perioda od dve nedelje, i dostiže minimalni broj od približno 500 ćelija/mikrolitar ili približno 30% početne vrednosti. Kod 18% pacijenata dostignut je minimalni broj ispod 200 ćelija/mikrolitar u bar jednom merenju. Hroničnim, svakodnevnim doziranjem održava se mali broj limfocita. Većina T i B limfocita redovno prolazi kroz limfoidne organe, i ove su ćelije uglavnom zahvaćene fingolimodom. Približno 15-20% T limfocita ima efektorski memorijski fenotip, i to su ćelije koje su važne za periferni imunski nadzor. Budući da ova podgrupa limfocita tipično ne ide u limfoidne organe, na njih fingolimod ne deluje. Porast broja perifernih limfocita je očigledan u toku nekoliko dana po prestanku terapije fingolimodom, pa se vrednosti normalizuju obično u roku od jednog do dva meseca. Hronično davanje fingolimoda dovodi do blagog smanjenja broja neutrofila na približno 80% od početnih vrednosti. Fingolimod ne deluje na monocite.

Fingolimod izaziva prolazno smanjenje srčane frekvence i smanjeno atrioventrikularno sprovođenje na početku terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8). Maksimalno smanjenje srčane frekvence se zapaža tokom 6 sati nakon uzimanju doze, a 70% negativnog hronotropnog dejstva postiže se prvog dana. Sa kontinuiranim uzimanjem ovog leka srčana frekvencija se vraća na početne vrednosti u toku mesec dana. Smanjenje srčane frekvence koje izaziva fingolimod može se neutralisati parenteralnom primenom atropina ili izoprenalina. Pokazalo se da i inhalacija salmeterola ima umereno pozitivno hronotropno dejstvo. Sa započinjanjem terapije fingolimodom dolazi do povećanja broja prevremenih kontrakcija pretkomora, ali nema povećane stope atrijskih fibrilacija/flatera, niti ventrikularne aritmije, niti ektopije. Terapija fingolimodom se ne dovodi u vezu sa smanjenjem minutnog volumena. Fingolimod ne utiče na odgovor srca kontrolisanog autonomnim nervnim sistemom, uključujući i diurnalne varijacije srčane frekvence, kao ni na odgovor na fizički napor.

S1P4 može delimično da doprinese efektu ali nije glavni receptor odgovoran za depleciju limfocita. Mehanizam nastanka bradikardije i vazokonstrikcije su takođe ispitivani *in vitro* kod kunića i na izolovanoj aorti i koronarnoj arteriji kunića. Zaključeno je da bradikardija može biti posredovana primarno aktivacijom ulazno ispravljajčkih kalijumovih kanala (*engl. inward-rectifying potassium channel, IKACH*) ili ulazno-ispravljajčkog kalijumovog kanala aktiviranog G-proteinom (*engl. G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel, GIRK*), kao i da je vazokonstrikcija posredovana Rho kinazom i kalcijum – zavisnim mehanizmom.

Terapija fingolimodom, pojedinačnim ili višestrukim dozama od 0,5 mg i 1,25 mg tokom dve nedelje nije povezana sa uočljivim povećanjem otpora u disajnim putevima merenim preko FEV₁ i stopom forsiranog ekspiratornog volumena (FEF) 25-75. Međutim, pojedinačne doze fingolimoda ≥ 5 mg (10 puta veće od preporučene doze) povezuju se sa dozno zavisnim povećanjem otpora vazdušnih puteva. Terapija fingolimodom, višestrukim dozama od 0,5 mg, 1,25 mg ili 5 mg nije povezana sa oštećenom oksigenacijom ili desaturacijom kiseonika pri fizičkoj aktivnosti ili sa pojačanim odgovorom disajnih puteva na metaholin. Ispitanici koji su uzimali fingolimod imali su normalan bronhodilatatorni odgovor pri inhalaciji beta-agonista.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost fingolimoda pokazana je u dve studije koje su procenjivale doze fingolimoda od 0,5 mg i 1,25 mg jednom dnevno kod pacijenata sa relapsirajućom-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS). Obe studije uključile su pacijente koji su imali ≥ 2 relapsa u prethodne 2 godine ili ≥ 1 relapsa tokom prethodne godine. Rezultat na proširenoj skali statusa invalidnosti (*engl. Expanded Disability Status Score - EDSS*) bio je

između 0 i 5,5. Treće ispitivanje koje je bilo usmereno na istu populaciju pacijenata završeno je nakon registracije leka Gilenya.

Studija D2301 (FREEDOMS) bila je dvogodišnja, randomizovana, dvostruko slepa, placebo-kontrolisana studija faze III sa 1272 pacijenta (n=425 sa 0,5 mg, 429 sa 1,25 mg, 418 sa placebo). Medijana vrednosti početnih parametara bile su sledeće: životno doba 37 godina, trajanje bolesti 6,7 godina i skor EDSS 2.0. Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 1. Nije bilo značajne razlike između doza od 0,5 mg i 1,25 mg ni po jednom parametru praćenja.

Tabela 1 Studija D2301 (FREEDOMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinički parametri		
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar praćenja)	0,18**	0,40
Procenat pacijenata koji su bez relapsa nakon 24 meseca	70%**	46%
Udeo sa progresijom onesposobljenosti potvrđenom nakon 3 meseca†	17%	24%
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Parametri praćenja utvrđeni upotrebom MRI		
Medijana (srednja vrednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tokom 24 meseca	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medijana (srednja vrednost) broja lezija koje pojačano vezuju Gd u 24. mesecu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medijana (srednja vrednost) % promene zapremine mozga tokom 24 meseca	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresija onesposobljenosti definisana kao povećanje od 1 boda na EDSS-u koje je potvrđeno nakon 3 meseca		
** p<0,001, * p<0,05 u poređenju sa placebo		
Sve analize kliničkih parametara zasnovane su na podacima ITT analize (engl. <i>intent-to-treat</i>). Za analizu MRI su korišćeni podaci koji su mogli da se procene.		

Pacijenti koji su završili 24-mesečnu osnovnu FREEDOMS studiju, mogli su da se uključe u produženu dvostruko-slepu studiju (D2301E1) i da prime fingolimod. Ukupno je uključeno 920 pacijenata (n=331 nastavilo je sa dozom od 0,5 mg, 289 nastavilo je sa dozom od 1,25 mg, 155 je prešlo sa placebo na dozu 0,5 mg i 145 je prešlo sa placebo na dozu 1,25 mg). Nakon 12 meseci (36. mesec), 856 pacijenata (93%) je i dalje bilo uključeno.

Između 24. i 36. meseca, za pacijente koji su uzimali dozu fingolimoda 0,5 mg i koji su u osnovnoj studiji ostali na dozi 0,5 mg, stopa recidiva na godišnjem nivou (engl. *Annualise relapse rate-ARR*) bila je 0,17 (0,21 u osnovnoj studiji). Za pacijente koji su prešli sa placebo na dozu fingolimoda 0,5 mg ARR je bila 0,22 (0,42 u osnovnoj studiji).

Uporedivi rezultati su prikazani u ponovljivoj, dvogodišnjoj randomiziranoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji faze III, ispitivanja fingolimoda sa 1083 pacijenta (n=358 na 0,5 mg, 370 na 1,25 mg, 355 na placebo) sa RRMS (D2309;FREEDOMS 2). Medijana vrednosti osnovnih karakteristika bile su: životno doba 41 godina, trajanje bolesti 8,9 godina, EDSS vrednost 2.5.

Tabela 2

Studija D2309 (FREEDOMS 2): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinički parametri		
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar)	0,21**	0,40
Procenat pacijenata koji su bez relapsa nakon 24 meseca	71,5%**	52,7%
Udeo sa progresijom onesposobljenosti potvrđenom nakon 3 meseca †	25%	29%
<i>Hazard ratio (95% CI)</i>	0,83 (0,61;1,12)	
Parametri praćenja utvrđeni upotrebom MRI		
Medijana (srednja vrednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tokom 24 meseci	0,0 (2,3)*	4,0 (8,9)
Medijana (srednja vrednost) broja lezija koje pojačano vezuju Gd u 24. mesecu	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medijana (srednja vrednost) % promene zapremine mozga tokom 24 meseca	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresija onesposobljenosti definisana kao povećanje od 1 boda na EDSS-u za koje je potvrđeno nakon 3 meseca		
** p<0,001 u poređenju sa placebom		
Sve analize kliničkih parametara zasnovane su na podacima ITT analize (engl. <i>intent-to-treat</i>). Za analizu MRI su korišćeni podaci koji su mogli da se procene.		

Studija D2302 (TRANSFORMS) bila je jednogodišnja, randomizovana, dvostruko-slepa, dvostruko maskirana studija faze III sa aktivnom kontrolom (interferon beta-1a), sa 1280 pacijenata (n=429 sa 0,5 mg, 420 sa 1,25 mg, 431 sa 30 mikrograma interferona beta-1a, datog intramuskularnom injekcijom jednom nedeljno). Medijana vrednosti početnih parametara bile su sledeće: životno doba 36 godina, trajanje bolesti 5,9 godina i skor EDSS 2.0. Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 3. Nije bilo značajne razlike između doza od 0,5 mg i 1,25 mg ni kod jednog parametra studije.

Tabela 3

Studija D2302 (TRANSFORMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a, 30 mikrograma
Klinički parametri		
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar)	0,16**	0,33
Procenat pacijenata koji su bez relapsa nakon 12 meseci	83%**	71%
Udeo sa progresijom onesposobljenosti potvrđenom nakon 3 meseca †	6%	8%
<i>Hazard ratio (95% CI)</i>	0,71 (0,42; 1,21)	
Parametri praćenja utvrđeni upotrebom MRI		
Medijana (srednja vrednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tokom 12 meseci	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medijana (srednja vrednost) broj lezija koje pojačano vezuju Gd u 12. mesecu	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medijana (srednja vrednost) % promene zapremine mozga tokom 12 meseci	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progresija onesposobljenosti definisana kao povećanje od 1 boda na EDSS-u koje je potvrđeno posle 3 meseca		
* p<0,01, ** p<0,001, u poređenju sa interferonom beta-1a		

Sve analize kliničkih parametara zasnovane su na podacima ITT analize (engl. *intent-to-treat*). Za analizu MRI su korišćeni podaci koji su mogli da se procene.

Pacijenti koji su završili 12-mesečnu osnovnu TRANSFORMS studiju mogli su se uključiti u dvostruko slepu produženu studiju (D2301E1) i da prime fingolimod. Ukupno je uključeno 1030 pacijenata, međutim 3 od ovih pacijenata nije primilo terapiju (n=356 je nastavilo sa dozom od 0,5 mg, 330 je nastavilo sa dozom od 1,25 mg, 167 je prešlo sa interferona beta-1a na dozu 0,5 mg i 174 je prešlo sa interferona beta-1a na dozu 1,25 mg). Nakon 12 meseci (24. mesec), 882 pacijenta (86%) je i dalje bilo uključeno. Između 12 i 24 meseci, za pacijente koji su uzimali dozu fingolimoda 0,5 mg i koji su u osnovnoj studiji ostali na dozi 0,5 mg, vrednost ARR bila je 0,20 (0,19 u osnovnoj studiji). Za pacijente koji su prešli sa interferona beta-1a na dozu fingolimoda 0,5 mg, vrednost ARR je bila 0,33 (0,48 u osnovnoj studiji).

Objedinjeni rezultati studija D2301 i D2302 pokazali su konzistentno i statistički značajno smanjenje stopa relapsa na godišnjem nivou u poređenju sa komparatorom u podgrupama definisanim prema polu, životnom dobu, prethodnoj terapiji za multiplu sklerozu, aktivnosti bolesti ili nivou onesposobljenosti na početku.

Dalje analize podataka iz kliničkih studija pokazuju konzistentna terapijska dejstva u podgrupama pacijenata sa veoma aktivnom relapsno remitentnom multiplom sklerozom.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost jednodnevne doze 0,25 mg ili 0,5 mg fingolimoda (doza se određuje na osnovu telesne mase i merenja izloženosti) je utvrđena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 10 do <18 godina sa relapsno remitentnom multiplom sklerozom.

Klinička studija D2311 (PARADIGMS) je dvostruko slepa, dvostruko maskirana, aktivno-kontrolisana studija sa fleksibilnim trajanjem do 24 meseci, sa 215 pacijenata uzrasta 10 do <18 godina (n=107 na fingolimodu, 108 na 30 mikrograma interferona beta-1a intramuskularnom injekcijom jednom nedeljno).

Vrednosti medijane za karakteristike na početku su bile: uzrast 16 godina, medijana trajanja bolesti 1,5 godina i EDSS (engl. *Expanded Disability Status Score* – EDSS) skor 1,5. Većina pacijenata su bili *Tanner* stadijum 2 ili veći (94,4%) i bili su >40 kg (95,3%). Ukupno, 180 (84%) pacijenata je završilo osnovnu fazu sa ispitivanim lekom (n=99 [92,5%], na fingolimodu, 81 [75%] sa interferonom beta-1a). Rezultati ishoda su prikazani u Tabeli 4.

Tabela 4

Studija D2311 (PARADIGMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,25 mg ili 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Klinički parametri praćenja	N=107	N=107 [#]
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar)	0,122**	0,675
Procenat pacijenata koji su bez relapsa nakon 24 meseci	85,7**	38,8
Parametri praćenja utvrđeni upotrebom MRI		
Stopa novih ili novo povećanih T2 lezija na godišnjem periodu	n=106	n=102
Prilagođena srednja vrednost	4 393**	9 269
Broj T1 lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) po snimanju do 24. meseca	n=106	n=101
Prilagođena srednja vrednost	0,436**	1,282
Stopa atrofije mozga od početne vrednosti do 24. meseca na godišnjem periodu	n=96	n=89
Srednje vrednosti dobijene metodom najmanjih kvadrata	-0,48*	-0,80
<p># Jedan pacijent koji je bio randomizovan da primi interferon beta-1a intramuskularnom injekcijom nije mogao da proguta „dvostruko maskirani“ lek i prekinuo je ispitivanje. Pacijent je isključen iz kompletne analize i grupe za bezbednosnu analize.</p> <p>* p<0,05, ** p<0,001, u poređenju sa interferonom beta-1a.</p> <p>Sve analize kliničkih parametara praćenja sprovedene su na potpunom skupu podataka za analizu.</p>		

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički podaci dobijeni su od zdravih odraslih dobrovoljaca, odraslih pacijenata sa transplantiranim bubregom i odraslih pacijenata sa multiplom sklerozom.

Za efikasnost leka odgovoran je farmakološki aktivni metabolit fingolimod-fosfat.

Resorpcija

Fingolimod se resorbuje sporo (t_{max} je 12-16 sati) i ekstenzivno ($\geq 85\%$). Ukupna oralna biološka raspoloživost iznosi 93% (95% interval pouzdanosti: 79-111%). Koncentracije u krvi u stanju ravnoteže dostižu se u toku 1 do 2 meseca posle oralne primene jednom dnevno, a koncentracije u stanju ravnoteže su približno 10 puta veće nego posle inicijalne doze.

Unos hrane ne menja vrednost C_{max} , niti izloženost (vrednost PIK) fingolimodu. Vrednost C_{max} fingolimod-fosfata neznatno je smanjena za 34%, ali je vrednost PIK ostajala nepromenjena. Shodno tome, lek Gilenya se može uzimati nezavisno od obroka (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Distribucija fingolimoda u crvenim krvnim ćelijama je velika, a frakcija u krvnim ćelijama iznosi 86%. Fingolimod-fosfat se manje preuzima u krvnim ćelijama, <17%. Fingolimod i fingolimod-fosfat se u velikoj meri vezuju za proteine (>99%).

Fingolimod se u velikoj meri distribuira u telesnim tkivima sa volumenom distribucije od oko 1200±260 litara. Studija sa četiri zdrava ispitanika koji su jednokratno primili intravensku dozu radioaktivno obeleženog analoga fingolimoda, pokazala je da fingolimod dospeva do mozga. U studiji sprovedenoj na 13 muškaraca, pacijenata sa multiplom sklerozom koji su primili 0,5 mg dnevno fingolimoda, prosečna količina fingolimoda (i fingolimod-fosfata) u ejakulatu sperme, u stanju ravnoteže, bila je približno 10000 puta manja nego kod oralno primenjene doze (0,5 mg).

Biotransformacija

Fingolimod se kod ljudi transformiše reverzibilnom stereoselektivnom fosforilacijom u farmakološki aktivni (S)-enantiomer fingolimod-fosfata. Fingolimod se eliminiše oksidativnom biotransformacijom katalizovanom uglavnom putem CYP4F2 i moguće drugim izoenzimima, a zatim degradacijom sličnoj onoj kod masnih kiselina u inaktivne metabolite. Takođe je zabeleženo stvaranje farmakološki neaktivnih nepolarnih ceramidnih analoga fingolimoda. Glavni enzim uključen u metabolizam fingolimoda je delimično identifikovan i ovo može da bude ili CYP4F2 ili CYP3A4.

Po davanju pojedinačne oralne doze [¹⁴C] fingolimoda, glavne komponente povezane sa fingolimodom u krvi, procenjeno njihovim doprinosom vrednosti PIK do 34 dana posle doze ukupnih radioaktivno obeleženih komponenti, su sam fingolimod (23%), fingolimod-fosfat (10%), i neaktivni metaboliti (M3 metabolit karboksilne kiseline (8%), M29 ceramidni metabolit (9%) i M30 ceramidni metabolit (7%).

Eliminacija

Klirens fingolimoda iz krvi iznosi 6,3±2,3 L/h, a prosečno prividno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je 6-9 dana. Koncentracije fingolimoda i fingolimod-fosfata u krvi paralelno opadaju u terminalnoj fazi dovodeći do sličnih vrednosti poluvremena eliminacije za oba.

Posle oralne primene, otprilike 81% doze se polako izlučuje urinom u vidu neaktivnih metabolita. Fingolimod i fingolimod-fosfat se ne izlučuju neizmenjeni urinom, ali su glavne komponente u fecesu, kojim se izlučuje manje od 2,5% od svake doze. Posle 34 dana izluči se 89% primenjene doze.

Linearnost

Koncentracije fingolimoda i fingolimod-fosfata povećavaju se na dozno proporcionalan način posle višestrukih doza od 0,5 mg ili 1,25 mg primenjenih jednom dnevno.

Karakteristike kod posebnih grupa pacijenata

Pol, etnička pripadnost i oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika fingolimoda i fingolimod-fosfata se ne razlikuje kod muškaraca i žena, kod pacijenata različitog etničkog porekla ili kod pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa blagim, umerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A, B i C), nije zabeležena promena u vrednosti C_{max} fingolimoda, ali je vrednost PIK fingolimoda bila povećana za 12%, 44%, odnosno 103%, tim redom. Kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C), C_{max} fingolimod-fosfata bila je smanjena za 22%, ali vrednost PIK nije bio znatnije izmenjen. Farmakokinetika fingolimod-fosfata nije bila procenjivana kod pacijenata sa blagim do umerenim poremećajem funkcije jetre. Prividno poluvreme eliminacije fingolimoda je nepromenjeno kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre, ali je produženo za otprilike 50% kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Fingolimod se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) (videti odeljak 4.3). Fingolimod treba oprezno uvoditi kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Stariji pacijenti

Kliničko iskustvo i farmakokinetičke informacije kod pacijenata starijih od 65 godina su ograničeni. Lek Gilenya treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata životnog doba 65 godina i starijih (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 10 godina i više) koncentracije fingolimod-fosfata su se povećavale na očigledan način proporcionalno dozi između 0,25 mg i 0,5 mg.

Koncentracija fingolimod-fosfata u stanju ravnoteže je približno 25% manja kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 10 godina i više) nakon primene 0,25 mg ili 0,5 mg fingolimoda dnevno u odnosu na koncentraciju kod odraslih pacijenata lečenih sa 0,5 mg fingolimoda jednom dnevno.

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske pacijente mlađe od 10 godina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički bezbednosni profil fingolimoda procenjivan je kod miševa, pacova, pasa i majmuna. Glavni ciljni organi bili su limfoidni sistem (limfopenija i limfoidna atrofija), pluća (povećana masa, hipertrofija glatkih mišića na bronho-alveolarnoj spojnici) i srce (negativno hronotropno dejstvo, povišeni krvni pritisak, perivaskularne promene i degeneracija miokarda) u nekoliko životinjskih vrsta; krvni sudovi (vaskulopatije) kod pacova u dvogodišnjoj studiji pri dozama od 0,15 mg/kg i većim, što predstavlja približno četverostruko veću vrednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) sa dnevnom dozom od 0,5 mg.

Nisu zabeleženi dokazi o karcinogenosti u dvogodišnjem biološkom testiranju sprovedenom na pacovima pri oralnim dozama do maksimalno tolerisane doze fingolimoda od 2,5 mg/kg, što predstavlja približno pedeset puta veću vrednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) pri dozi od 0,5 mg. Međutim, u jednoj dvogodišnjoj studiji na miševima, zabeležena je povećana incidenca malignog limfoma pri dozama od 0,25 mg/kg i većim, što predstavlja približno šestostruko veću vrednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) sa dnevnom dozom od 0,5 mg.

U studijama na životinjama, fingolimod nije pokazao ni mutagenost, ni klastogenost.

Fingolimod nije imao nikakva dejstva na broj ili pokretljivost spermatozoida ili na plodnost mužjaka i ženki pacova do najveće ispitivane doze (10 mg/kg), što predstavlja približno 150 puta veću vrednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) pri dnevnoj dozi od 0,5 mg.

Fingolimod je imao teratogeno dejstvo kod pacova kada je dat u dozama od 0,1 mg/kg ili većim. Izloženost leku u toj dozi kod pacova bila je slična izloženosti kod pacijenata na terapijskoj dozi (0,5 mg). Najčešće visceralne malformacije fetusa uključivale su perzistentni *truncus arteriosus* i ventrikularni septalni defekt. Teratogeni potencijal kod kunića nije mogao biti u potpunosti procenjen, ali je povećan embrio-fetalni mortalitet zabeležen pri dozama od 1,5 mg/kg i većim, a smanjen broj fetusa koji mogu preživeti kao i poremećaj rasta fetusa zabeleženi su pri dozi od 5 mg/kg. Izloženost leku kod kunića pri ovim dozama bila je slična onoj kod pacijenata.

Kod pacova, preživljavanje mladunaca F1 generacije bilo je smanjeno u ranom postpartalnom periodu sa dozama koje nisu izazivale toksičnost kod majki. Međutim, terapija fingolimodom nije uticala na telesnu masu, razvoj, ponašanje i plodnost generacije F1.

Fingolimod se izlučivao u mleku tretiranih ženki tokom laktacije u koncentracijama koje su 2-3 puta veće od koncentracija u plazmi majke. Fingolimod i njegovi metaboliti su prolazili kroz placentnu barijeru gravidnih kunića.

Ispitivanja na mladuncima

Rezultati iz dva ispitivanja toksičnosti kod mladunaca pacova pokazali su neznatan efekat na neurobihevioralni odgovor, zakasnelo polno sazrevanje i smanjeni imunski odgovor na ponovljene stimulacije hemocijaninom (engl. *Keyhole Limpet Haemocyanin*, KLH), što se nije smatralo neželjenim. Sveukupno gledano, efekti vezani za terapiju fingolimodom kod mladunaca bili su uporedivi sa onim zabeleženim kod odraslih pacova pri sličnim dozama, sa izuzetkom promena mineralne gustine kostiju i oštećenja neurobihevioralnih funkcija (smanjen odgovor u testu iznenadnog zvuka, engl. *auditory startle*

response) pri dozi od 1,5 mg/kg i većim kod mladunaca i odsutnosti hipertrofije glatkih mišića u plućima mladunaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Magnezijum-stearat;
Manitol.

Omotač (telo i kapa) kapsule:

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Titan-dioksid (E171);
Želatin.

Mastilo za štampu:

Šelak (E904);
Alkohol, dehidratisani;
Izopropil alkohol;
Butil alkohol;
Propilenglikol;
Voda, prečišćena;
Rastvor amonijaka;
Kalijum-hidroksid;
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Titan-dioksid (E171);
Dimetikon.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek čuvati na temperaturi do 25 °C.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVDC/aluminijum) sa 14 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),
Omladinskih Brigada 90A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00854-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.05.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.02.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2023.