

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fingolimod MSN, 0,5 mg, kapsule, tvrde

fingolimod

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrde kapsule, veličine 3, sa kapom bijele boje na kojoj je utisnuta oznaka „0.5 mg” i tijelom bijele boje na kojem je crnim mastilom utisnuta oznaka „MF”. Kapsule sadrže prašak bijele do prljavo-bijele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Fingolimod MSN je indikovano kao monoterapija koja modifikuje tok bolesti kod visoko aktivne relapsno-remitentne multiple skleroze kod sledećih grupa odraslih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata uzrasta 10 godina i starijih:

- Pacijenti sa visoko aktivnom bolešću, uprkos kompletnom i odgovarajućem ciklusu liječenja najmanje jednom terapijom koja modifikuje tok bolesti (za izuzetke i informacije o periodu eliminisanja lijeka iz organizma (engl. *washout period*) vidjeti dijelove 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 pojačanih gadolinijumom 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 primjene

Terapiju treba da započne i nadzire ljekar koji ima iskustva u liječenju multiple skleroze.

##### Doziranje

Kod odraslih, preporučena doza lijeka Fingolimod MSN 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 tjelesne mase:

- Pedijatrijski pacijenti sa tjelesnom masom  $\leq 40$  kg: jedna kapsula od 0,25 mg koja se uzima oralno jednom dnevno.

Za ove pacijente kapsule sa 0,25 mg fingolimoda su dostupne od drugih farmaceutskih kompanija.

- Pedijatrijski pacijenti sa tjelesnom 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 tjelesnu 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 primjene prve doze lijeka 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 dvije nedelje terapije.
- Duže od sedam dana tokom treće i četvrte nedelje terapije.
- Duže od dvije nedelje nakon jednog mjeseca terapije.

Ako je terapija prekinuta u kraćem trajanju u odnosu na gore navedeno, terapiju treba nastaviti narednom dozom prema planiranom rasporedu (vidjeti dio 4.4).

### Posebne populacije

#### Stariji pacijenti

Fingolimod treba oprezno primjenjivati kod pacijenata starosti 65 godina i starijih, zbog nedovoljno podataka o bezbjednosti i efikasnosti (vidjeti dio 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 blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

#### Oštećenje funkcije jetre

Fingolimod se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C) (vidjeti dio 4.3). Iako nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, potreban je oprez kada se započinje terapija kod ovih pacijenata (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost primjene fingolimoda kod djece mlađe od 10 godina nije utvrđena. Nisu dostupni podaci. Postoje vrlo ograničeni podaci koji su trenutno dostupni za djecu uzrasta između 10-12 godina (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

### Način primjene

Ovaj lijek se primjenjuje oralno.

Fingolimod MSN može da se uzima sa hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Kapsule treba uvijek progutati cijele, bez prethodnog otvaranja.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Sindrom imunodefijencije.
- 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 mjeseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pectoris, moždani udar / tranzitorni ishemijski napad (engl. *transient ischaemic attack*, TIA), dekompenzovanu srčanu insuficijenciju (koja zahtijeva hospitalizaciju) ili srčanu insuficijenciju klase III/IV prema NYHA klasifikaciji (engl. *New York Heart Association*) (vidjeti dio 4.4).
- Pacijenti sa teškim srčanim aritmijama koje zahtijevaju antiaritmijsku terapiju antiaritmicima klase Ia ili klase III (vidjeti dio 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*) (vidjeti dio 4.4).
- Pacijenti sa početnom vrijednošću QTc intervala  $\geq 500$  milisekundi (vidjeti dio 4.4).
- Tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efektivnu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

##### Bradikardija

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

Nakon prve doze, usporenje srčane frekvencije započinje u roku od 1 sata i dostiže maksimum u roku od 6 sati. Ovaj efekat nakon primijenjene doze traje tokom narednih nekoliko dana, mada obično u blažem obliku, i obično se povlači tokom narednih nedelja. Sa nastavkom primjene lijeka, prosječna vrijednost srčane frekvencije se vraća na početne vrijednosti u roku od 1 mjeseca. Međutim, kod pojedinih pacijenata, postoji mogućnost da se srčana frekvencija ne vrati na početnu vrijednost do kraja prvog mjeseca. Poremećaji sprovođenja su obično prolazni i asimptomatski. Obično nisu zahtijevali terapiju i nestajali su tokom prva 24 sata terapije. Ako je potrebno, smanjenje srčane frekvencije izazvano fingolimodom se može liječiti parenteralnom primjenom atropina ili izoprenalina.

Kod svih pacijenta treba uraditi EKG i izmjeriti krvni pritisak prije i 6 sati nakon prve doze singolimoda. Sve pacijente treba pratiti 6 sati zbog znakova i simptoma bradikardije uz mjerenje srčane frekvencije i krvnog pritiska na jedan sat. Preporučuje se kontinuirani (engl. *real time*) EKG monitoring tokom ovog perioda od 6 sati.

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

Ako nakon primjene doze dođe do pojave simptoma povezanih sa bradikardijom, treba započeti prikladno kliničko liječenje, i treba nastaviti sa praćenjem sve dok ovi simptomi ne povuku. Ako je pacijentu potrebna terapija lijekovima tokom praćenja poslije prve doze, treba nastaviti praćenje tokom cijele noći u medicinskoj ustanovi i praćenje kao poslije prve doze treba ponoviti poslije druge doze fingolimoda.

Ako je srčana frekvencija najniža nakon 6 sati od primjene prve doze (ukazujući na to da se maksimalno farmakodinamsko dejstvo na srce još uvijek nije ispoljilo), praćenje treba produžiti za najmanje 2 sata i dok se srčana frekvencija opet ne poveća. Dodatno, ako je poslije 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 12 godina, ili EKG pokazuje novonastali AV blok drugog ili višeg stepena ili je QTc interval  $\geq 500$  milisekundi, neophodno je sprovesti produženi nadzor (bar tokom cijele noći), i dok se nalazi ne stabilizuju. Pojava AV bloka trećeg stepena u bilo kom periodu takođe zahtijeva produženi nadzor (bar tokom cijele noći).

Uticaj na srčanu frekvenciju 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 poslije prve doze na isti način kao i na početku terapije (vidjeti dio 4.2).

Kod odraslih pacijenata liječenih fingolimodom prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi inverzije T-talasa. U

slučaju inverzije T-talasa ljekar koji je propisao lijek treba da provjeri da li ima udruženih znakova ili simptoma ishemije miokarda. Ukoliko se sumnja na ishemiju miokarda, preporučuje se da se zatraži savjet kardiologa.

Zbog rizika od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma ili izraženih bradikardija, fingolimod se ne smije primjenjivati 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 [djeca ženskog pola] ili > 450 milisekundi [odrasle osobe i djeca muškog pola]), nekontrolisanom hipertenzijom ili teškom apneom u toku spavanja (vidjeti takođe dio 4.3). Kod ovih pacijenata, terapiju fingolimodom treba razmatrati samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalne rizike i potražiti savjet kardiologa prije započinjanja terapije da bi se odredilo najprikladnije praćenje pacijenta. Za početak terapije se preporučuje nadzor bar tokom cijele noći (vidjeti takođe dio 4.5).

Fingolimod nije ispitivan kod pacijenata sa aritmijama koje zahtijevaju terapiju antiaritmikima 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 (vidjeti dio 4.3).

Iskustvo sa fingolimodom je ograničeno kod pacijenata koji imaju istovremenu terapiju beta blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (kao što su verapamil ili diltiazem), ili drugim lijekovima koji mogu smanjiti srčanu frekvenciju (npr. ivabradin, digoksin, antiholinesterazni lijekovi ili pilokarpin). S obzirom na to da je započinjanje terapije fingolimodom takođe povezano sa smanjenjem srčane frekvencije (vidjeti takođe dio 4.8, Bradiaritmija), istovremena primjena ovih lijekova tokom započinjanja terapije fingolimodom može biti povezana sa teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog mogućih aditivnih efekata na srčanu frekvenciju, terapiju fingolimodom ne treba započinjati kod pacijenata koji se istovremeno liječe ovim lijekovima (vidjeti dio 4.5). Kod ovih pacijenata, terapiju fingolimodom treba razmotriti samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalne rizike. Ako se razmatra terapija fingolimodom, treba potražiti savjet od kardiologa u vezi prelaska na lijekove koji ne smanjuju srčanu frekvenciju prije započinjanja terapije. Ako ne može da se prekine terapija lijekovima koji smanjuju srčanu frekvenciju, treba potražiti savjet od kardiologa da bi se odredio nadzor poslije prve doze, preporučuje se produženi nadzor bar tokom cijele noći (vidjeti dio 4.5).

#### QT interval

U jednoj opsežnoj studiji QT intervala pri dozama od 1,25 mg ili 2,5 mg fingolimoda u stanju dinamičke 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 vrijednosti ili promjene u odnosu na početne vrijednosti, 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 zabilježena, ali pacijenti sa rizikom od produženja QT nisu bili uključeni u kliničke studije.

Zato je najbolje da se lijekovi koji mogu da produže QTc interval izbjegavaju 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. Ljekari treba pažljivo da prate pacijente, posebno one sa prisutnim dodatnim oboljenjima ili poznatim faktorima, kao što je prethodno primjenjivana imunosupresivna terapija. Ukoliko se sumnja na ovaj rizik, prekid terapije ljekar treba da razmotri od slučaja do slučaja (vidjeti takođe dio 4.4 „Infekcije“ i „Maligne bolesti kože“, kao i dio 4.8 „Limfomi“).

## Infekcije

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

Prije započinjanja terapije fingolimodom, treba imati što skorije rezultate kompletne krvne slike (tj. rezultate dobijene u poslednjih 6 mjeseci ili nakon prekida prethodne terapije). Procjena kompletne krvne slike preporučuje se i periodično tokom terapije, u trećem mjesecu 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 fingolimodom treba odložiti kod pacijenata sa teškom aktivnom infekcijom dok se infekcija ne izliječi.

Dejstvo fingolimoda na imunski sistem moglo bi povećati rizik od nastanka infekcije, uključujući oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.8). Kod pacijenata sa simptomima infekcije dok su na terapiji treba primijeniti efikasne dijagnostičke i terapijske procedure. Prilikom procjene pacijenta sa sumnjom na infekciju koja bi mogla biti ozbiljna, treba razmotriti upućivanje pacijenta ljekaru sa iskustvom u liječenju infekcija. Tokom same terapije, pacijente treba uputiti da svom ljekaru odmah prijave simptome infekcije.

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

Eliminacija fingolimoda nakon prekida terapije može trajati do dva mjeseca, pa zato tokom tog perioda treba nastaviti sa praćenjem pacijenta zbog pojave mogućih infekcija. Pacijente treba uputiti da prijave simptome infekcije i do 2 mjeseca 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 fingolimodom. Ako se javi herpesni encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis, terapiju fingolimodom treba obustaviti i primijeniti odgovarajuću terapiju za navedenu infekciju.

Prije početka terapije fingolimodom, potrebno je provjeriti postojanje antitijela 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 antitijela na *varicella zoster* virus (VZV) prije početka terapije fingolimodom. Prije nego što se započne terapija fingolimodom preporučuje se cjelokupan ciklus vakcinacije protiv *varicelle* za pacijente sa negativnim nalazom na prisustvo antitijela (vidjeti dio 4.8). Započinjanje terapije fingolimodom treba odložiti za 1 mjesec kako bi se omogućio potpuni efekat vakcinacije.

### Kriptokokni meningitis

Slučajevi kriptokoknog meningitisa (gljivične infekcije), ponekad sa smrtnim ishodom, zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet nakon približno 2-3 godine liječenja, mada tačna povezanost sa trajanjem liječenja nije poznata (vidjeti dio 4.8). Pacijente koji imaju simptome i znakove koji odgovaraju kriptokoknom meningitisu (npr. glavobolja udružena sa psihičkim promjenama kao što su konfuzija, halucinacije i/ili izmene ličnosti) treba odmah dijagnostički procijeniti. Ako se dijagnostikuje kriptokokni meningitis, primjenu fingolimoda treba obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju. Potrebno je konsultovati više ljekara specijalista (npr. infektologa) ako je opravdano ponovno započinjanje terapije fingolimodom.

### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) zabilježena je tokom liječenja fingolimodom nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet (vidjeti dio 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 liječenja monoterapijom bez prethodne izloženosti natalizumabu. Mada izgleda da se procjenjen rizik povećava sa kumulativnom izloženosti tokom vremena, tačna povezanost sa trajanjem liječenja nije poznata. Dodatni slučajevi PML su se dogodili kod pacijenata koji su prethodno bili liječeni 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 antitijela nije bio ispitivan kod pacijenata liječenih fingolimodom. Takođe treba napomenuti da negativan test na anti-JCV antitijela ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om. Prije započinjanja terapije fingolimodom, potrebno je imati snimak početnog stanja magnetnom rezonancom (obično napravljen u okviru tri mjeseca) kao referencu. Nalazi MRI mogu da se pojave prije kliničkih znakova ili simptoma. Tokom rutinskog snimanja magnetnom rezonancom (u skladu sa nacionalnim i lokalnim preporukama), ljekari treba da obrate pažnju na lezije koje upućuju na PML. MRI se može smatrati kao dio 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 liječenje 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 lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda, vakcinaciju protiv HPV treba razmotriti prije započinjanja terapije fingolimodom uzimajući u obzir preporuke za vakcinaciju. Preporučuje se skrining na maligni tumor, uključujući PAPA test prema standardu njege.

#### 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 mjeseca terapije (vidjeti dio 4.8). Zato se preporučuje oftalmološki pregled 3-4 mjeseca 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 (vidjeti dio 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, prije uvođenja terapije imaju oftalmološki pregled, a potom da idu na kontrolne preglede i tokom terapije.

Nije procjenjivan nastavak terapije fingolimodom kod pacijenata koji imaju edem makule. Preporučuje se da se fingolimod 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 vrijednosti enzima jetre, posebno alanin aminotransaminaze (ALT), ali i gama glutamiltransferaze (GGT) i aspartat transaminaze (AST), zabilježene su kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji su bili na terapiji fingolimodom. Prijavljeni su slučajevi akutne insuficijencije jetre koji su zahtijevali transplantaciju jetre i slučajevi klinički značajnog oštećenja funkcije jetre. Znaci oštećenja funkcije jetre, uključujući izraženo povećanje vrijednosti enzima jetre u serumu i povećanje ukupne koncentracije bilirubina, pojavili su se već deset dana nakon primjene prve doze, a takođe su zabilježeni i nakon produžene primjene. U kliničkim studijama, došlo je do povećanja vrijednosti ALT do vrijednosti tri ili više puta većih od gornje granice fiziološke vrijednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN) kod 8,0% odraslih pacijenata liječenih fingolimodom od 0,5 mg fingolimoda u poređenju sa 1,9% pacijenata koji su uzimali placebo. Povećanje do vrijednosti petostruko veće od ULN zabilježeno je kod 1,8% pacijenata liječenih fingolimodom i kod 0,9% pacijenata liječenih placebo. U kliničkim studijama, fingolimod je obustavljan ako su vrijednosti bile veće od petostruke vrijednosti ULN. Ponovno povećanje vrijednosti transaminaza jetre javljao se pri ponovnom izlaganju kod nekih

pacijenata, što potvrđuje povezanost sa fingolimodom. U kliničkim ispitivanjima, povećanja vrijednosti transaminaza su se javljala u bilo kom periodu tokom terapije, iako se većina javljala u prvih 12 mjeseci. Vrijednosti transaminaza u serumu su se normalizovale u roku od približno 2 mjeseca 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 smije da se koristi (vidjeti dio 4.3).

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

Prije uvođenja terapije fingolimodom potrebno je imati skorašnje rezultate vrijednosti transaminaza i bilirubina (tj. koji su dobijeni prije manje od 6 mjeseci). Ako nema kliničkih simptoma, vrijednost transaminaze jetre i bilirubina u serumu treba određivati u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu ove terapije, i periodično nakon toga do 2 mjeseca nakon prekida terapije fingolimodom. Ako nema kliničkih simptoma, i ako su vrijednosti transaminaza veće od trostruke ali manje od petostruke vrijednosti ULN bez povećanja bilirubina u serumu, potrebno je uvesti češća mjerenja 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 vrijednosti transaminaza jetre najmanje 5 puta veće od ULN ili najmanje 3 puta veće od ULN uz bilo kakvo povećanje vrijednosti bilirubina u serumu, terapiju fingolimodom treba obustaviti. Praćenje funkcije jetre treba nastaviti. Ako se vrijednosti u serumu vrate na normalu (uključujući i to da je drugi uzrok poremećaja funkcije jetre otkriven), terapija fingolimodom može ponovo da se započne na osnovu pažljive procijene 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 provjeriti vrijednosti 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 vjerovatna 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 vrijednosti testova funkcije jetre kada uzimaju fingolimod, treba biti oprezan sa primjenom fingolimoda kod pacijenata koji imaju značajno oboljenje jetre u anamnezi.

#### Dejstva na krvni pritisak

Pacijenti sa hipertenzijom koja nije kontrolisana lijekovima nisu učestvovali u kliničkim studijama sprovedenim prije stavljanja lijeka u promet, i potreban je poseban oprez kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom koji su na terapiji fingolimodom.

U kliničkim studijama multiple skleroze pacijenti koji su liječeni sa 0,5 mg fingolimoda u prosjeku 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 mjesec po započinjanju terapije, i održavalo se u nastavku terapije. U dvogodišnjoj placebo-kontrolisanoj studiji, hipertenzija je zabilježena 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 dozno zavisna smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena ( $FEV_1$ ) i difuzionog kapaciteta za ugljen-monoksid (engl. *diffusion capacity for carbon monoxide*, DLCO) zabilježeni su tokom terapije fingolimodom počev od prvog mjeseca, ali su vrijednosti potom bile stabilne. Fingolimod treba oprezno da se primjenjuje kod pacijenata sa teškim respiratornim bolestima, plućnom fibrozom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (vidjeti dio 4.8).

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) zabilježeni su pri dozi od 0,5 mg u kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni simptomi uključuju iznenadni nastup teške

glavobolje, mučninu, povraćanje, promjenu 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 liječenja može dovesti do trajnih neuroloških posledica. Ako se sumnja na PRES, terapiju fingolimodom treba prekinuti.

#### Prethodno liječenje imunosupresivima i imunomodulatorima

Nisu sprovedene studije kojima bi se procijenila efikasnost i bezbjednost fingolimoda kada pacijenti prelaze sa terapije teriflunomidom, dimetilfumaratom ili alemtuzumabom na fingolimod. Prilikom prelaska pacijenata sa bilo koje druge terapije koja modifikuje tok bolesti na fingolimod, u obzir se moraju uzeti poluvrijeme eliminacije i način djelovanja druge terapije radi izbjegavanja aditivnih imunskih efekata, uz istovremeno smanjivanje rizika od reaktivacije bolesti. Određivanje kompletne krvne slike se preporučuje prije započinjanja terapije fingolimodom da bi se osiguralo da su imunska dejstva prethodne terapije (npr. citopenija) nestala.

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

Za dimetilfumarat, period eliminacije lijeka iz organizma mora da bude dovoljan za oporavak krvne slike prije započinjanja terapije fingolimodom.

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

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

Odluku o istovremenoj primjeni produžene terapije kortikosteroidima treba donijeti nakon pažljivog razmatranja.

#### Istovremena primjena sa snažnim induktorima CYP450

Kombinaciju fingolimoda i snažnih induktora CYP450 potrebno je oprezno primjenjivati. Istovremena primjena sa kantarionom se ne preporučuje (vidjeti dio 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 (vidjeti dio 4.8). Neophodno je praćenje pojave lezija na koži i preporučuje se ljekarski pregled kože na početku primjene lijeka, a potom svakih 6 do 12 mjeseci prema kliničkoj procjeni. U slučaju da se otkriju sumnjive lezije, pacijenta treba uputiti dermatologu.

Zbog potencijalnog rizika od nastanka malignih promjena 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 lijeka u promet (vidjeti dio 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 efikasnu kontracepciju. Prije započinjanja terapije, žene u reproduktivnom periodu moraju da budu obaviještene o riziku po fetus, moraju da imaju negativan test na trudnoću i moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i 2 mjeseca nakon prekida terapije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6 i informaciju koja se nalazi u Edukativnom materijalu za ljekare).

### Tumefaktne lezije

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

### Povratak aktivnosti bolesti (*rebound* efekat) nakon prekida primjene fingolimoda

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

### Prekid terapije

Ako je donijeta odluka da se prekine terapija fingolimodom, potreban je interval od 6 nedelja bez terapije, a na osnovu vrijednosti poluvremena eliminacije, kako bi se fingolimod eliminisao iz cirkulacije (vidjeti dio 5.2). Broj limfocita kod većine pacijenata se progresivno vraća na uobičajene vrijednosti unutar 1-2 mjeseca po prekidu terapije (vidjeti dio 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 fingolimoda 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 (vidjeti prethodno naveden dio „Povratak aktivnosti bolesti (*rebound* efekat) nakon prekida primjene fingolimoda“). Ako je potrebno prekinuti terapiju lijekom fingolimod, 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 preraspodjele u sekundarnim limfoidnim organima, broj limfocita u perifernoj krvi se ne može koristiti za procjenu statusa podgrupa limfocita kod pacijenata na terapiji fingolimodom. Laboratorijske analize uključujući i upotrebu cirkulišućih mononuklearnih ćelija zahtijevaju veće količine krvi zbog smanjenog broja limfocita u cirkulaciji.

### Pedijatrijska populacija

Bezbjednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata je sličan onom kod odraslih i upozorenja i mjere opreza kod odraslih su zbog toga primjenljive i kod pedijatrijskih pacijenata.

Pri propisivanju fingolimoda pedijatrijskim pacijentima posebno treba nagasiti sledeće:

- Treba se pridržavati mjera opreza kod primjene prve doze (vidjeti u prethodnom tekstu „Bradiartimija“). Iste mjere opreza kao kod primjene prve doze se preporučuju kada pacijenti prelaze sa dnevne doze od 0,25 mg na 0,5 mg.
- U kontrolisanom pedijatrijskom ispitivanju D2311, prijavljivani su slučajevi epileptičnih napada, anksioznosti, depresivnog raspoloženja i depresije sa većom učestalošću kod pacijenta liječenih fingolimodom u poređenju sa pacijentima liječenim interferonom beta-1a. Potreban je oprez u ovoj populaciji (vidjeti „Pedijatrijska populacija“ u dijelu 4.8).
- Blago izolovano povećanje koncentracije bilirubina primijećeno je kod pedijatrijskih pacijenata koji uzimaju fingolimod.
- Preporučuje se da pedijatrijski pacijenti završe sa cjelokupnom imunizacijom u skladu sa vodičima za vakcinaciju prije započinjanja primjene fingolimoda (vidjeti u prethodnom tekstu „Infekcije“).
- Dostupni su vrlo ograničeni podaci kod djece uzrasta od 10 do 12 godina, sa manje od 40 kg ili prema *Tanner* skali <2 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). U ovim podgrupama je potreban oprez zbog vrlo ograničenih saznanja koja su dostupna iz kliničkih studija.
- Podaci o bezbjednosti dugoročne primjene kod pedijatrijske populacije nisu dostupni.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

##### Terapija antineoplastcima, imunomodulatorima ili imunosupresivima

Terapiju antineoplastcima, imunomodulatorima ili imunosupresivima ne treba primjenjivati istovremeno sa fingolimodom zbog rizika od aditivnih efekata na imunski sistem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

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

##### Vakcinacija

Tokom terapije fingolimodom i do dva mjeseca po njenoj obustavi, vakcinacija može biti manje djelotvorna. Upotreba živih atenuisanih vakcina može predstavljati rizik od infekcije i zato je treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

##### Lijekovi koji indukuju bradikardiju

Fingolimod je ispitivan u kombinaciji sa atenololom i diltiazemom. Kada je fingolimod primjenjivan sa atenololom u studiji interakcija sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, dolazilo je do dodatnih 15% smanjenja vrijednosti srčane frekvencije na početku liječenja fingolimodom, što nije zabilježeno kod diltiazema. Terapiju fingolimodom ne treba započinjati kod pacijenata koji uzimaju beta blokatore, ili druge lijekove koje mogu da smanje srčanu frekvenciju, kao što su antiaritmici klase Ia i III, blokatori kalcijumskih kanala (kao što su verapamil ili diltiazem), ivabradin, digoksin, antiholinesterazni lijekovi ili pilokarpin, zbog potencijalnih aditivnih dejstava na srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se kod takvih pacijenata razmatra terapija fingolimodom, treba potražiti savjet kardiologa u vezi sa prevođenjem na lijekove koji ne smanjuju srčanu frekvenciju ili adekvatnim praćenjem pri započinjanju terapije, preporučuje se praćenje bar tokom cijele noći, u slučaju da ne može da se prekine primjena lijekova koji smanjuju srčanu frekvenciju.

##### Farmakokinetičke interakcije drugih lijekova 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 da će snažni inhibitori transportnih proteina uticati na raspodjelu fingolimoda. Istovremeno davanje fingolimoda sa ketokonazolom dovodilo je do 1,7 puta veće izloženosti fingolimodu i fingolimod-fosfatu (izraženo kroz vrijednost PIK- površina ispod krive) inhibicijom CYP4F2. Treba biti oprezan sa lijekovima koji mogu da inhibiraju CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, neki makrolidi kao što su klaritromicin ili telitromicin).

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

#### Farmakokinetičke interakcije-uticaj fingolimoda na druge lijekove

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

Istovremena primjena fingolimoda sa ciklosporinom nije dovela do promjene u izloženosti ni ciklosporinu ni fingolimodu. Prema tome, ne očekuje se da će fingolimod mijenjati farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4.

Istovremena primjena fingolimoda sa oralnim kontraceptivima (etinilestradiol i levonorgestrel) nije dovela do promjene 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 lijekovima.

#### **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 (vidjeti odeljak 4.3). Zbog toga, prije započinjanja terapije, kod žena u reproduktivnom periodu, mora postojati negativan rezultat testa na trudnoću i potrebno je obezbijediti savjetovanje vezano za ozbiljan rizik po fetus. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije i 2 mjeseca nakon prekida primjene fingolimoda, s obzirom da je fingolimodu potrebno približno 2 mjeseca da se eliminiše iz organizma nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.4).

Posebne mjere su takođe uključene u edukativni materijal namijenjen ljekarima. Te mjere se moraju sprovesti prije 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 (vidjeti dio 4.4).

##### Trudnoća

Na osnovu iskustva kod ljudi, podaci dobijeni nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju da je primjena fingolimoda tokom trudnoće povezana sa 2 puta većim rizikom od pojave većih urođenih malformacija, u poređenju sa stopom zabilježenom 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 (vidjeti dio 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 (vidjeti dio 4.3). Terapiju fingolimoda treba obustaviti 2 mjeseca prije planiranja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Ako žena zatrudni tokom terapije

fingolimodom, primjena lijeka se mora obustaviti. Treba savjetovati pacijentkinju vezano za rizik od štetnih uticaja na fetus povezanih sa terapijom i treba uraditi ultrazvučne preglede.

#### Dojenje

Fingolimod se izlučuje u mlijeko životinja koje su uzimale ovaj lijek tokom laktacije (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija na fingolimod kod odojčadi, žene koje uzimaju fingolimod ne smiju da doje.

#### Plodnost

Podaci iz pretkliničkih studija ne ukazuju da bi primjena fingolimoda mogla da bude povezana sa povećanim rizikom od smanjene plodnosti (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7. Uticaj lijeka 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 lijekom. Kada se započinje sa fingolimodom preporučuje se da se pacijent prati tokom perioda od 6 sati (vidjeti dio 4.4, Bradiaritmija).

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije (incidenca  $\geq 10\%$ ) pri dozi od 0,5 mg su bile glavobolja (24,5%), povećanje vrijednosti 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 spontanijh prijava slučajeva ili slučajeva iz literature u periodu nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u nastavku. Učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo često:	Grip Sinuzitis
Često:	Infekcije herpes virusom Bronhitis <i>Tinea versicolor</i>
Povremeno:	Pneumonija
Nepoznato:	Progresivna multifokalna leukopencefalopatija (PML)** Kriptokokne infekcije**

<b>Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>	
Često:	Bazocelularni karcinom
Povremeno:	Maligni melanom****
Rijetko:	Limfom*** Karcinom skvamoznih ćelija****
Vrlo rijetko:	Kapošijev sarkom****
Nepoznato:	Karcinom <i>Merkel</i> -ovih ćelija***
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Često:	Limfopenija Leukopenija
Povremeno:	Trombocitopenija
Nepoznato:	Periferni edem*** Autoimuna hemolitička anemija***
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	
Nepoznato:	Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip, urtikariju i angioedem na početku terapije***
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Često:	Depresija
Povremeno:	Depresivno raspoloženje
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Vrlo često:	Glavobolja
Često:	Vrtoglavica Migrena
Povremeno:	Epileptični napadi
Rijetko:	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*
Nepoznato:	Teška egzacerbacija bolesti nakon prestanka terapije fingolimodom***
<b>Poremećaji oka</b>	
Često:	Zamućenje vida
Povremeno:	Edem makule
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
Često:	Bradikardija Atrioventrikularni blok
Vrlo rijetko:	Inverzija T-talasa***
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
Često:	Hipertenzija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Vrlo često:	Kašalj
Često:	Dispneja
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Vrlo često:	Dijareja
Povremeno:	Mučnina***
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
Nepoznato:	Akutna insuficijencija jetre***
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često:	Ekcem Alopecija Pruritus
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često:	Bol u leđima
Često:	Mijalgija Artralgija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često:	Astenija
<b>Ispitivanja</b>	
Vrlo često:	Povećane vrijednosti enzima jetre (povećane vrijednosti alanin transaminaza, gamaglutamil

	transferaza, aspartat transaminaza)
Često:	Smanjenje tjelesne mase*** Povećanje vrijednosti triglicerida u krvi
Povremeno:	Smanjen broj neutrofila
<p>* Kategorija učestalosti zasniva se na procjenjenoj izloženosti približno 10000 pacijenata fingolimodu u svim kliničkim ispitivanjima.</p> <p>** PML i kriptokokne infekcije (uključujući slučajeve kriptokoknog meningitisa) zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4)</p> <p>*** Neželjene reakcije iz spontanog prijavljivanja i literature</p> <p>**** Kategorija učestalosti i procjena rizika su zasnovani na procjeni 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 mjeri 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, zabilježeni su čak i sa dozom od 0,5 mg.

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

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

### Edem makule

U kliničkim studijama multiple skleroze edem makule se javio kod 0,5% pacijenata liječenih preporučenom dozom od 0,5 mg i kod 1,1% pacijenata liječenih većom dozom od 1,25 mg. Većina ovih slučajeva javila se u prvih 3-4 mjeseca 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 lijeku nije procjenjivan.

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). Fingolimod nije ispitivana kod pacijenata sa multiplom sklerozom i dijabetes melitusom, oboljenjem koje je povezano sa povećanim rizikom od edema makule (vidjeti dio 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 frekvencije i može da bude povezano sa odlaganjem u atrioventrikularnom sprovođenju. U kliničkim studijama sa multiplom sklerozom maksimalno smanjenje srčane frekvencije zabilježeno je u okviru 6 sati od započinjanja terapije, sa opadanjem srčane frekvencije u prosjeku 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 rijetko zabilježena kod pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda. Prosječna vrijednost srčane frekvencije se vratila na početne vrijednosti u roku od mjesec dana

hronične terapije. Bradikardija je po pravilu bila asimptomatska, ali su neki pacijenti ipak imali blage do umjerene simptome, uključujući hipotenziju, vrtoglavicu, zamor i/ili palpitacije, koji su nestajali tokom prvih 24 sata po uvođenju terapije (takođe vidjeti dijelove 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 lijeka u promet, zabilježeni su tokom 6 sati praćenja nakon prve doze fingolimoda 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 lijeka 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 lijeka 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 primjena drugih lijekova i/ili prethodno postojeće oboljenje. Povezanost ovih događaja sa primjenom lijeka fingolimod nije pouzdana.

#### Krvni pritisak

U kliničkim studijama multiple skleroze primjena 0,5 mg fingolimoda bila je povezana sa prosječnim povećanjem sistolnog krvnog pritiska od približno 3 mmHg i povećanjem dijastolnog krvnog pritiska od približno 1 mmHg, što se manifestovalo približno 1 mjesec 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 lijeka u promet, prijavljivani su slučajevi hipertenzije u toku prvog mjeseca od započinjanja terapije i tokom prvog dana terapije, koji mogu zahtijevati terapiju antihipertenzivnim lijekovima ili prekid terapije fingolimodom (vidjeti takođe dio 4.4, Dejstva na krvni pritisak).

#### Funkcija jetre

Povećanje vrijednosti enzima jetre zabilježeno je kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa multiplom sklerozom koji su bili na terapiji fingolimodom. U kliničkim studijama, od odraslih pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda, 8,0% je imalo asimptomatsko povećanje vrijednosti ALT u serumu  $\geq 3$  puta vrijednost ULN (engl. *Upper limit of normal*), a 1,8% pacijenata je imalo to povećanje  $\geq 5$  puta vrijednost ULN. Ponovno povećanje vrijednosti transaminaza jetre javilo se pri ponovnom izlaganju kod nekih pacijenata, što potvrđuje povezanost sa ovim lijekom. U kliničkim ispitivanjima, povećanja vrijednosti transaminaza su se javljala u bilo koje vrijeme tokom liječenja, međutim većina se javljala tokom prvih 12 mjeseci liječenja. Vrijednosti ALT su se vratile na uobičajene u roku od približno 2 mjeseca po obustavi terapije. Kod malog broja pacijenata (N=10 sa 1,25 mg, N=2 sa 0,5 mg) kod kojih su zabilježena povećanja vrijednosti ALT  $\geq 5x$  ULN i kod kojih je terapija fingolimodom nastavljena, vrijednosti ALT su se vratile na uobičajene u roku od približno 5 mjeseci (vidjeti dio 4.4, *Funkcija jetre*).

#### Poremećaji nervnog sistema

U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata koji su uzimali veće doze fingolimoda (1,25 mg ili 5,0 mg), javila su se rijetka 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 lijeka u promet kod pacijenata koji su uzimali fingolimod zabilježeni su slučajevi epileptičnih napada, uključujući *status epilepticus*.

#### Vaskularni poremećaji

Rijetki slučajevi periferne arterijske okluzivne bolesti zabilježeni su kod pacijenata liječenih većim dozama fingolimoda (1,25 mg).

#### Respiratorni sistem

Manja dozna zavisna smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena (FEV<sub>1</sub>) i difuzionog kapaciteta za ugljen-monoksid (DLCO) zabilježeni su pri primjeni fingolimoda od prvog mjeseca, nakon čega su ostala stabilna. U 24. mjesecu, smanjenje u odnosu na početne vrijednosti u procentima predviđenog FEV<sub>1</sub> 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. mjesecu iznosilo je 3,3% za 0,5 mg fingolimoda i 2,7% za placebo (vidjeti takođe dio 4.4, Respiratorna dejstva).

#### Limfomi

Zabilježeni su slučajevi različitih tipova limfoma, u toku obje kliničke studije i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući jedan smrtni slučaj od 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. Zabilježeni su i slučajevi limfoma T-ćelija u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući slučajeve T-ćelijskih limfoma kože (lat. *mycosis fungoides*) (vidjeti takođe dio 4.4, *Maligne bolesti*).

#### Hemofagocitni sindrom

Vrlo rijetki slučajevi hemofagocitnog sindroma (HFS) sa smrtnim ishodom zabilježeni su kod pacijenata liječenih fingolimodom u prisustvu infekcije. HFS je rijetko stanje za koje se smatra da je povezano sa infekcijama, imunosupresijom i raznim autoimunskim bolestima.

#### Pedijatrijska populacija

U kontrolisanoj pedijatrijskoj studiji D2311 (vidjeti dio 5.1), bezbjednosni 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 primijećeno više neuroloških i psihijatrijskih poremećaja u studiji. U ovoj podgrupi je potreban oprez zbog vrlo 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 oboljele od multiple skleroze. Depresija i anksioznost su takođe prijavljivani kod pedijatrijskih pacijenata na terapiji fingolimodom.

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

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba).

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **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 frekvencije obično započinje u roku od 1 sata od primjene prve doze, i najizraženije je u roku od 6 sati. Negativno hronotropno dejstvo fingolimoda traje i nakon 6 sati i progresivno se smanjuje tokom narednih dana terapije (za detalje vidjeti dio 4.4). Postoje izvještaji o sporom atrioventrikularnom sprovođenju, sa izolovanim slučajevima prolaznog, kompletnog AV bloka koji se spontano povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

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

Dodatno, ako je poslije 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 12 godina, ili ako EKG 6 sati nakon prve doze pokazuje AV blok drugog ili višeg stepena, ili ako pokazuje QTc interval  $\geq$  500 milisekundi, nadzor treba produžiti bar tokom cijele noći i dok se nalazi ne stabilizuju. Pojava AV bloka trećeg stepena u bilo kom trenutku takođe zahtijeva produžen nadzor, uključujući praćenje tokom cijele noći.

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

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 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). Djelujući 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, gdje bi bili uključeni u zapaljenje nerava i oštećenje nervnog tkiva. Studije na životinjama i *in vitro* eksperimenti ukazuju da fingolimod može da djeluje i putem interakcije sa S1P receptorima na nervnim ćelijama.

#### Farmakodinamska dejstva

U roku od 4-6 sati poslije prve doze od 0,5 mg fingolimoda, broj limfocita se smanjuje na približno 75% početne vrijednosti u perifernoj krvi. Sa nastavkom svakodnevnog doziranja, broj limfocita nastavlja da opada tokom perioda od dvije nedelje, i dostiže minimalni broj od približno 500 ćelija/mikrolitar ili približno 30% početne vrijednosti. Kod 18% pacijenata dostignut je minimalni broj ispod 200 ćelija/mikrolitar u bar jednom mjerenju. Hroničnim, svakodnevnom 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 djeluje. Porast broja perifernih limfocita je očigledan u toku nekoliko dana po prestanku terapije fingolimodom, pa se vrijednosti normalizuju obično u roku od jednog do dva mjeseca. Hronično davanje fingolimoda dovodi do blagog smanjenja broja neutrofila na približno 80% od početnih vrijednosti. Fingolimod ne djeluje na monocite.

Fingolimod izaziva prolazno smanjenje srčane frekvencije i smanjeno atrioventrikularno sprovođenje na početku terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Maksimalno smanjenje srčane frekvencije se zapaža

tokom 6 sati nakon uzimanju doze, a 70% negativnog hronotropnog dejstva postiže se prvog dana. Sa kontinuiranim uzimanjem ovog lijeka srčana frekvencija se vraća na početne vrijednosti u toku mjesec dana. Smanjenje srčane frekvencije koje izaziva fingolimod može se neutralisati parenteralnom primjenom atropina ili izoprenalina. Pokazalo se da i inhalacija salmeterola ima umjereno pozitivno hronotropno dejstvo. Sa započinjanjem terapije fingolimodom dolazi do povećanja broja prijevremenih kontrakcija pretkomora, ali nema povećane stope atrijalnih 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 frekvencije, 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 vazokonstrukcije 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<sup>+</sup> channel, GIRK*), kao i da je vazokonstrukcija posredovana Rho kinazom i kalcijum - zavisnim mehanizmom.

Terapija fingolimodom, pojedinačnim ili višestrukim dozama od 0,5 mg i 1,25 mg tokom dvije nedelje nije povezana sa uočljivim povećanjem otpora u disajnim putevima mjerenim preko FEV<sub>1</sub> i stopom forsiranog ekspiratornog volumena (FEF) 25-75. Međutim, pojedinačne doze fingolimoda ≥ 5 mg (10 puta veće od preporučene doze) povezuju se sa dozna 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 bezbjednost

Efikasnost fingolimoda pokazana je u dvije studije koje su procenjivale doze fingolimoda od 0,5 mg i 1,25 mg jednom dnevno kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS). Obje 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 usmjereno na istu populaciju pacijenata završeno je nakon registracije fingolimoda.

Studija D2301 (FREEDOMS) bila je dvogodišnja, randomizovana, dvostruko slijepa, placebo-kontrolisana studija faze III sa 1272 pacijenta (n=425 sa 0,5 mg, 429 sa 1,25 mg, 418 sa placebo). Medijana vrijednosti 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
<b>Klinički parametri</b>		
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar praćenja)	0,18**	0,40
Procenat pacijenata koji su bez relapsa nakon 24 mjeseca	70%**	46%
Udio sa progresijom onesposobljenosti potvrđenom nakon 3 mjeseca†	17%	24%
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
<b>Parametri praćenja utvrđeni upotrebom MRI</b>		
Medijana (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tokom 24 mjeseca	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)

Medijana (srednja vrijednost) broja lezija koje pojačano vezuju Gd u 24. mjesecu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medijana (srednja vrijednost) % promjene zapremine mozga tokom 24 mjeseca	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresija onesposobljenosti definisana kao povećanje od 1 boda na EDSS-u koje je potvrđeno nakon 3 mjeseca ** p<0,001, * p<0,05 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 procijene.		

Pacijenti koji su završili 24-mesečnu osnovnu FREEDOMS studiju, mogli su da se uključe u produženu dvostruko-slijepu 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 placeba na dozu 0,5 mg i 145 je prešlo sa placeba na dozu 1,25 mg). Nakon 12 mjeseci (36. mjesec), 856 pacijenata (93%) je i dalje bilo uključeno.

Između 24. i 36. mjeseca, 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 placeba 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-slijepoj, 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 vrijednosti osnovnih karakteristika bile su: životno doba 41 godina, trajanje bolesti 8,9 godina, EDSS vrijednost 2.5.

**Tabela 2 Studija D2309 (FREEDOMS 2): glavni rezultati**

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
<b>Klinički parametri</b>		
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar)	0,21**	0,40
Procenat pacijenata koji su bez relapsa nakon 24 mjeseca	71,5%**	52,7%
Udio sa progresijom onesposobljenosti potvrđenom nakon 3 mjeseca†	25%	29%
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,83 (0,61;1,12)	
<b>Parametri praćenja utvrđeni upotrebom MRI</b>		
Medijana (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tokom 24 mjeseci	0,0 (2,3)*	4,0 (8,9)
Medijana (srednja vrijednost) broja lezija koje pojačano vezuju Gd u 24. mjesecu	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medijana (srednja vrijednost) % promjene zapremine mozga tokom 24 mjeseca	-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 mjeseca ** 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 procijene.		

Studija D2302 (TRANSFORMS) bila je jednogodišnja, randomizovana, dvostruko-slijepa, 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 vrijednosti 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
<b>Klinički parametri</b>		
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar)	0,16**	0,33
Procenat pacijenata koji su bez relapsa nakon 12 mjeseci	83%**	71%
Udeo sa progresijom onesposobljenosti potvrđenom nakon 3 mjeseca †	6%	8%
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,71 (0,42; 1,21)	
<b>Parametri praćenja utvrđeni upotrebom MRI</b>		
Medijana (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tokom 12 mjeseci	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medijana (srednja vrijednost) broj lezija koje pojačano vezuju Gd u 12. mjesecu	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medijana (srednja vrijednost) % promjene zapremine mozga tokom 12 mjeseci	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progresija onesposobljenosti definisana kao povećanje od 1 boda na EDSS-u koje je potvrđeno poslije 3 mjeseca		
* p<0,01, ** p<0,001, u poređenju sa interferonom beta-1a		
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 procijene.		

Pacijenti koji su završili 12-mjesečnu osnovnu TRANSFORMS studiju mogli su se uključiti u dvostruko slijepu 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 mjeseci (24. mjesec), 882 pacijenta (86%) je i dalje bilo uključeno. Između 12 i 24 mjeseci, za pacijente koji su uzimali dozu fingolimoda 0,5 mg i koji su u osnovnoj studiji ostali na dozi 0,5 mg, vrijednost 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, vrijednost 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 vrlo aktivnom relapsno remitentnom multiplom sklerozom.

#### Pedijatrijska populacija

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

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

Vrijednosti 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 lijekom (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**

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

## 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 lijeka 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 mjeseca poslije oralne primjene jednom dnevno, a koncentracije u stanju ravnoteže su približno 10 puta veće nego poslije inicijalne doze.

Unos hrane ne mijenja vrijednost  $C_{max}$ , niti izloženost (vrijednost PIK) fingolimodu. Vrijednost  $C_{max}$  fingolimod-fosfata neznatno je smanjena za 34%, ali je vrijednost PIK ostajala nepromjenjena. Shodno tome, fingolimod se može uzimati nezavisno od obroka (vidjeti dio 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 mjeri vezuju za proteine plazme (>99%).

Fingolimod se u velikoj mjeri distribuira u tjelesnim tkivima sa volumenom distribucije od oko  $1200 \pm 260$  litara. Studija sa četiri zdrava ispitanika koji su jednokratno primili intravensku dozu radioaktivno obilježenog analoga fingolimoda, pokazala je da fingolimod dopijeva do mozga. U studiji sprovedenoj na 13 muškaraca, pacijenata sa multiplom sklerozom koji su primili 0,5 mg dnevno fingolimoda, prosječna količina fingolimoda (i fingolimod-fosfata) u ejakulatu sperme, u stanju ravnoteže, bila je približno 10000 puta manja nego kod oralno primijenjene 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 sličnom onoj kod masnih kiselina u inaktivne metabolite. Takođe je zabilježeno stvaranje farmakološki neaktivnih nepolarnih ceramidnih analoga fingolimoda. Glavni enzim uključen u metabolizam fingolimoda je djelimično identifikovan i ovo može da bude ili CYP4F2 ili CYP3A4.

Po davanju pojedinačne oralne doze [ $^{14}C$ ] fingolimoda, glavne komponente povezane sa fingolimodom u krvi, procijenjeno njihovim doprinosom vrijednosti PIK do 34 dana poslije doze ukupnih radioaktivno obilježenih 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  $6,3 \pm 2,3$  L/h, a prosječno prividno poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) je 6-9 dana. Koncentracije fingolimoda i fingolimod-fosfata u krvi paralelno opadaju u terminalnoj fazi dovodeći do sličnih vrijednosti poluvremena eliminacije za oba.

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

### Linearnost

Koncentracije fingolimoda i fingolimod-fosfata povećavaju se na dozno proporcionalan način poslije višestrukih doza od 0,5 mg ili 1,25 mg primijenjenih 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 porijekla ili kod pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod ispitanika sa blagim, umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A, B i C), nije zabilježena promjena u vrijednosti  $C_{max}$  fingolimoda, ali je vrijednost 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 vrijednost PIK nije bio znatnije izmijenjen. Farmakokinetika fingolimod-fosfata nije bila procjenjivana kod pacijenata sa blagim do umjerenim poremećajem funkcije jetre. Prividno poluvrijeme eliminacije fingolimoda je nepromijenjeno kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre, ali je produženo za otprilike 50% kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Fingolimod se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) (vidjeti dio 4.3). Fingolimod treba oprezno uvoditi kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

#### Stariji pacijenti

Kliničko iskustvo i farmakokinetičke informacije kod pacijenata starijih od 65 godina su ograničeni. Fingolimod treba sa oprezom primjenjivati kod pacijenata životnog doba 65 godina i starijih (vidjeti dio 4.2).

#### Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 10 godina i više) koncentracije fingolimod-fosfata su se povećavale 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 primjene 0,25 mg ili 0,5 mg fingolimoda dnevno u odnosu na koncentraciju kod odraslih pacijenata liječenih sa 0,5 mg fingolimoda jednom dnevno.

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske pacijente mlađe od 10 godina.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti primjene**

Preklinički bezbjednosni profil fingolimoda procjenjivan 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 promjene 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 vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) sa dnevnom dozom od 0,5 mg.

Nisu zabilježeni 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 vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) pri doziod 0,5 mg. Međutim, u jednoj dvogodišnjoj studiji na miševima, zabilježena je povećana incidenca malignog limfoma pri dozama od 0,25 mg/kg i većim, što predstavlja približno šestostruko veću vrijednost 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 vrijednost 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 lijeku 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 procijenjen, ali je povećan embrio-fetalni mortalitet zabilježen pri dozama od 1,5 mg/kg i većim, a smanjen broj fetusa koji mogu preživjeti kao i poremećaj rasta fetusa zabilježeni su pri dozi od 5 mg/kg. Izloženost lijeku 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 tjelesnu masu, razvoj, ponašanje i plodnost generacije F1.

Fingolimod se izlučivao u mlijeku 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, zakašnjelo polno sazrijevanje 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 zabilježenim kod odraslih pacova pri sličnim dozama, sa izuzetkom promjena 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:

Preželatinizirani skrob (kukuruzni);  
Fumarna kiselina;  
Stearinska kiselina.

#### Kapa kapsule:

Želatin;  
Titan-dioksid (E171);  
Voda, prečišćena.

#### Tijelo kapsule:

Želatin;  
Titan-dioksid (E171);  
Voda, prečišćena.

#### Mastilo za štampu:

Gvožđe-oksidi, crni (E172);  
Šelak (E904);  
Propilenglikol;  
Kalijum-hidroksid.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Fingolimod MSN je dostupan u pakovanju od 28 tvrdih kapsula (2 PCTFE/PVC/aluminijum blistera sa po 14 kapsula).

#### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

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

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

MSN Labs Europe Limited  
KW20A Corradino Park  
Paola PLA 3000, Malta

#### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

MSN Labs Europe Ltd.  
KW20A Corradino Park  
Paola PLA 3000, Malta  
*i*  
Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola PLA 3000, Malta

#### **8. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PharmaS d.o.o. Sarajevo  
Maršala Tita br. 2,  
71000 Sarajevo, BiH

#### **9. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Fingolimod MSN 0,5 mg, kapsula, tvrda, 28 x 0,5 mg: 04-07.3-1-4788/23 od 28.10.2024. godine

#### **10. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

28.10.2024. godine