

## **1. IME ZDRAVILA**

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Ena 0,25-miligramska kapsula vsebuje 0,25 mg fingolimoda (v obliki klorida).

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

Ena 0,5-miligramska kapsula vsebuje 0,5 mg fingolimoda (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

trda kapsula

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Kapsula velikosti 16 mm z neprozornima pokrovčkom in telesom kapsule slonokoščene barve, s črno radialno natisnjeno oznako "FTY 0.25 mg" na pokrovčku ter s črnim radialno natisnjenim obročem na telesu kapsule.

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

Kapsula velikosti 16 mm s svetlo rumenim neprozornim pokrovčkom in z belim neprozornim telesom ter z oznako "FTY0.5 mg", natisnjeno s črnim barvilom na pokrovčku, in z dvema radialnima obročema, natisnjenima z rumenim barvilom na telesu kapsule.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Gilenya je indicirano kot samostojna terapija, ki spreminja potek bolezni pri zelo aktivni recidivno-remitentni multipli sklerozi, za naslednji skupini odraslih bolnikov in pediatričnih bolnikov, starih 10 let ali več:

- bolniki z zelo aktivno boleznijo kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z najmanj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (za izjeme in podatke o vmesnih obdobjih brez zdravljenja glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- ali
- bolniki s hitro razvijajočo se hudo recidivno remitentno multiplo sklerozo, opredeljeno z dvema ali več zagoni, ki bolnika onesposobijo, v enem letu in z eno ali več lezijami, ki so pri magnetno resonančnem slikanju možganov vidne po okrepitvi z gadolinijem, ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim magnetno resonančnim slikanjem.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

## Odmerjanje

Pri odraslih je priporočen odmerek fingolimoda ena 0,5-miligramska kapsula, ki jo bolnik vzame peroralno enkrat na dan.

Pri pediatričnih bolnikih (starih 10 let ali več) je priporočen odmerek odvisen od telesne mase:

- pri pediatričnih bolnikih s telesno maso 40 kg ali manj: ena 0,25-miligramska kapsula, ki jo bolnik vzame peroralno enkrat na dan,
- pri pediatričnih bolnikih s telesno maso več kot 40 kg: ena 0,5-miligramska kapsula, ki jo bolnik vzame peroralno enkrat na dan.

Pediatrični bolniki, ki začnejo odmerjanje z 0,25-miligramskimi kapsulami in kasneje dosežejo stabilno telesno maso, ki presega 40 kg, naj preidejo na jemanje 0,5-miligramskih kapsul.

Pri prehodu z odmerjanja 0,25 mg na 0,5 mg dnevno je ob prvem prejemu novega odmerka priporočljivo izvesti enak postopek spremljanja kot ob prvi uvedbi zdravljenja.

Enak postopek spremljanja kot ob prvi uvedbi zdravljenja je priporočen v primeru, da je bilo zdravljenje prekinjeno:

- za 1 dan ali več v prvih 2 tednih zdravljenja,
- za več kot 7 dni v 3. in 4. tednu zdravljenja,
- za več kot 2 tedna po prvem mesecu zdravljenja.

Če je prekinitev zdravljenja krajša od zgoraj navedenih, je treba z zdravljenjem nadaljevati z naslednjim odmerkom po načrtovanem razporedu (glejte poglavje 4.4).

## Posebne skupine bolnikov

### Starejši

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, je pri uporabi zdravila Gilenya potrebna previdnost zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila (glejte poglavje 5.2).

### Okvara ledvic

V osnovnih študijah multiple skleroze fingolimoda niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic. Na podlagi rezultatov študij klinične farmakologije pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno.

### Okvara jeter

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) zdravila Gilenya ne smejo uporabljati (glejte poglavje 4.3). Čeprav pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerkov, je pri uvajanju zdravila tem bolnikom potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fingolimoda pri otrocih, starih manj kot 10 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. O uporabi pri otrocih, starih od 10 do 12 let, je na voljo zelo malo podatkov (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

## Način uporabe

Zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo.

Zdravilo Gilenya je mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Kapsule je treba vedno zaužiti cele in nepoškodovane, ne da bi jih prej odprli.

### 4.3 Kontraindikacije

- Sindrom imunske pomanjkljivosti.
- Bolniki s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe, vključno z bolniki z oslabljenim imunskim odzivom (tudi bolniki, ki v tem času prejemajo imunosupresivna zdravila ali imajo oslavljen imunski odziv zaradi predhodnega zdravljenja).
- Sum na progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) ali potrjena PML (glejte poglavje 4.4).
- Aktivne hude okužbe, aktivne kronične okužbe (hepatitis, tuberkuloza).
- Aktivna maligna bolezen.
- Huda okvara jeter (Child-Pugh stopnje C).
- Bolniki, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap oziroma prehodni ishemični napad (TIA-tranzitorno ishemično atako), dekompenzirano popuščanje srca (zaradi katerega je potrebno bolnišnično zdravljenje) ali srčno popuščanje stopnje III/IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (New York Heart Association - NYHA) (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki, ki imajo hudo motnjo srčnega ritma, zaradi katere potrebujejo zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia ali antiaritmiki razreda III (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje tipa Mobitz II ali z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje ali z boleznijo sinusnega vozla, če nimajo srčnega spodbujevalnika (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z izhodišnim trajanjem intervala QTc  $\geq 500$  msec (glejte poglavje 4.4).
- V času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Bradikardija

Uvedba zdravljenja povzroči prehodno znižanje srčne frekvence, lahko pa je povezana tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja, kar vključuje tudi posamezna poročila o pojavljanju prehodnega kompletnega atrioventrikularnega bloka, ki spontano izzveni (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Srčna frekvenca se začne zniževati v eni uri po prejemu prvega odmerka, njeno znižanje pa je največje v prvih 6 urah. Ta učinek po odmerjanju traja tudi v naslednjih dneh, čeprav je običajno manj izražen in običajno v naslednjih tednih oslabi. Ob nadaljevanju zdravljenja se povprečne srčne frekvence v enem mesecu vrne na vrednost blizu izhodiščne, vendar se lahko zgodi, da se pri posameznih bolnikih srčna frekvenca do konca prvega meseca ne vrne na izhodiščno vrednost. Motnje prevajanja so bile praviloma prehodne in brez simptomov. Običajno zaradi njih ni bilo potrebno zdravljenje, izzvenele pa so v prvih 24 urah zdravljenja. Znižanje srčne frekvence, ki jo povzroči fingolimod, je po potrebi mogoče odpravljati s parenteralnimi odmerki atropina ali izoprenalina.

Vsem bolnikom je treba pred prejemom prvega odmerka zdravila Gilenya in 6 ur po njem posneti EKG in izmeriti krvni tlak. Vse bolnike je treba v obdobju teh 6 ur spremljati glede znakov in simptomov bradikardije in jim vsako uro izmeriti krvni tlak in srčno frekvenco. V navedenem 6-urnem obdobju je priporočeno neprekinjeno spremljanje EKG (v realnem času).

Pri prehodu z odmerjanja 0,25 mg na 0,5 mg dnevno so priporočeni enaki previdnostni ukrepi kot ob prejemu prvega odmerka.

Če pride do simptomov bradikardije po odmerjanju, je treba začeti z ustreznim kliničnim zdravljenjem in bolnika spremljati, dokler simptomi ne izzvenijo. Če bolnik v času spremljanja po prvem odmerku potrebuje farmakološke ukrepe, ga je treba v zdravstveni ustanovi zadržati na spremljanju še preko noči in po prejemu drugega odmerka zdravila Gilenya ponoviti enak postopek spremljanja kot po prvem odmerku.

Če srčna frekvenca po 6 urah doseže najnižjo vrednost po prejemu prvega odmerka (kar kaže, da še ni prišlo do največjega farmakodinamičnega učinka na srce), je treba spremljanje bolnika podaljšati za najmanj 2 uri in do zvišanja srčne frekvenca. Tudi v primeru, da je srčna frekvenca po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto pri odraslih oziroma nižja od 55 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 12 let ali več, ali nižja od 60 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 10 do manj kot 12 let, ali posnetek EKG kaže, da je na novo prišlo do atrioventrikularnega bloka druge ali višje stopnje ali da traja interval QTc  $\geq 500$  msec, je treba spremljanje bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljene motnje ne izzvenijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči).

Pri ponovni uvedbi zdravljenja s fingolimodom lahko spet pride do učinkov na srčno frekvenco in atrioventrikularno prevajanje, kar je odvisno od trajanja prekinitve in časa od začetka zdravljenja. Enak postopek spremljanja kot ob prvi uvedbi zdravljenja je priporočen v primeru, da je bilo zdravljenje prekinjeno (glejte poglavje 4.2).

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli fingolimod, so poročali o zelo redkih primerih inverzije vala T. Če pride do inverzije vala T, mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, preveriti, da bolnik nima hkrati tudi znakov ali simptomov ishemije miokarda. Če obstaja sum na ishemijo miokarda, se je treba posvetovati s kardiologom.

Bolniki s sinuatrialnim blokom, anamnezo simptomatske bradikardije, rekurentne sinkope ali zastoja srca in bolniki s pomembnim podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc  $>470$  msec [pri odraslih ženskah], QTc  $>460$  msec [pri pediatričnih bolnikih ženskega spola] oziroma  $>450$  msec [pri odraslih in pediatričnih bolnikih moškega spola]) ter bolniki z neurejeno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju naj ne uporabljajo zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma ali pomembno bradikardijo (glejte tudi poglavje 4.3). Pri takih bolnikih lahko pride zdravljenje z zdravilom Gilenya v poštev samo v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja, pred začetkom zdravljenja pa se je treba posvetovati s kardiologom glede ustreznega spremljanja bolnika. Ob uvedbi zdravljenja je priporočeno podaljšanje spremljanja bolnika najmanj preko noči (glejte tudi poglavje 4.5).

Uporabe fingolimoda niso proučevali pri bolnikih z aritmijami, pri katerih bi bilo potrebno zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia (na primer s kinidinom ali z dizopiramidom) ali razreda III (na primer z amiodaronom ali s sotalolom). Antiaritmike razredov Ia in III pri bolnikih z bradikardijo povezujejo s primeri torsades de pointes (glejte poglavje 4.3).

Izkušnje z uporabo zdravila Gilenya pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce kalcijevih kanalčkov, ki znižujejo srčno frekvenco (kot sta verapamil ali diltiazem), ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco (na primer ivabradin, digoksin, zaviralce holinesteraze ali pilokarpin), je malo. Ker je uvedba zdravljenja s fingolimodom povezana tudi z znižanjem srčne frekvenca (glejte tudi poglavje 4.8, Bradikardija), lahko pri sočasni uporabi navedenih učinkovin v času uvajanja zdravljenja pride do hude bradikardije in srčnega bloka. Bolnikom, ki se že zdravijo z navedenimi učinkovinami, se zaradi možnosti aditivnega učinka na srčno frekvenco zdravila Gilenya ne sme uvesti (glejte tudi poglavje 4.5). Pri teh bolnikih lahko pride zdravljenje z zdravilom Gilenya v poštev samo v primeru, da pričakovane koristi presegajo potencialna tveganja. Če je pri bolniku predvideno zdravljenje z zdravilom Gilenya, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede zamenjave navedenih zdravil za druga zdravila, ki ne znižujejo srčne frekvenca. Če zdravljenja z zdravili, ki znižujejo srčno frekvenco, ni mogoče ukiniti, se je treba s kardiologom posvetovati glede ustreznega spremljanja bolnika po prvem odmerjanju, pri čemer je priporočeno spremljanje bolnika najmanj preko noči (glejte tudi poglavje 4.5).

## Interval QT

V podrobni študiji intervala QT z odmerki 1,25 oziroma 2,5 mg fingolimoda je v stanju dinamičnega ravnovesja v času, ko je bil še vedno prisoten negativni kronotropni učinek zdravila, zdravljenje s fingolimodom povzročilo podaljšanje intervala QTcI (individualno korigiranega intervala QT) z zgornjo mejo 90-odstotnega intervala zaupanja  $\leq 13,0$  ms. Povezava med fingolimodom in odzivom s podaljšanjem intervala QTcI ni odvisna od višine odmerka ali izpostavljenosti zdravilu. Ni zanesljivih znakov, da bi se zaradi zdravljenja s fingolimodom povečala pogostnost izrednih dolžin intervala QTcI (QTcI outliers), in sicer niti absolutnih niti glede na izhodiščno vrednost.

Klinični pomen te ugotovitve ni znan. V študijah multiple skleroze niso opazili klinično pomembnega vpliva na podaljšanje intervala QT, vendar v klinične študije niso bili vključeni bolniki s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja, na primer s hipokaliemijo ali s prirojenim podaljšanjem intervala QT, se je najbolje izogibati sočasni uporabi zdravil, ki lahko podaljšajo interval QTc.

## Imunosupresivno delovanje

Fingolimod deluje imunosupresivno, zato so bolniki, ki ga jemljejo, bolj dovzetni za okužbe, kar vključuje tudi oportunistične okužbe, ki se lahko končajo s smrtjo. Poleg tega fingolimod povečuje tveganje za razvoj limfomov in drugih malignih bolezni, zlasti malignomov na koži. Zdravniki morajo skrbno spremljati bolnike, zlasti tiste s sočasno prisotnimi drugimi boleznimi ali znanimi dejavniki, kot je predhodno imunosupresivno zdravljenje. Pri sumu na takšno tveganje je treba pri vsakem bolniku posebej pretehtati možnost prekinitve zdravljenja (glejte tudi "Okužbe" in "Kožni malignomi" v poglavju 4.4 in poglavje 4.8 "Limfomi").

## Okužbe

Bistven farmakodinamičen učinek fingolimoda je od odmerka odvisno znižanje števila perifernih limfocitov na 20-30 % izhodiščne vrednosti. Do tega pride zaradi reverzibilne sekvestracije limfocitov v limfatičnem tkivu (glejte poglavje 5.1).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya je treba pridobiti nedaven (kar pomeni iz obdobja zadnjih 6 mesecev oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja) izvid hemograma (kompletne krvne slike). Hemogram je priporočeno pregledovati periodično med zdravljenjem, in sicer po 3 mesecih, nato pa najmanj enkrat na leto, ter v primeru znakov okužbe. Če je pri bolniku potrjeno absolutno število limfocitov  $<0,2 \times 10^9/l$ , je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije, ker so v kliničnih študijah pri bolnikih z absolutnim številom limfocitov  $<0,2 \times 10^9/l$  prekinili zdravljenje s fingolimodom.

Pri bolnikih s hudo okužbo je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya odložiti do ozdravitve.

Učinki zdravila Gilenya na imunski sistem lahko povečajo tveganje za okužbe, tudi za oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z znaki okužbe v času zdravljenja so potrebni učinkoviti diagnostični in terapevtski ukrepi. Pri pregledovanju bolnika s sumom na okužbo, ki je lahko resna, mora lečeči zdravnik pretehtati tudi možnost napotitve bolnika k zdravniku z izkušnjami pri zdravljenju infekcijskih bolezni. Bolnikom je treba naročiti, da v času zdravljenja obvestijo zdravnika, če opazijo simptome okužbe.

Če pride do resne okužbe, je treba razmisliti o začasni prekinitvi jemanja zdravila Gilenya, pred ponovno uvedbo zdravila pa je treba pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja.

Po prekinitvi zdravljenja lahko izločanje fingolimoda traja tudi do dva meseca in v tem času je še vedno potrebno pozorno spremljati bolnike glede morebitnih okužb. Bolnikom je treba naročiti, naj

obvestijo zdravnika, če v največ 2 mesecih po prekinitvi jemanja fingolimoda opazijo simptome okužbe.

#### Okužba s herpesvirusi

Ob uporabi zdravila Gilenya so opažali resne, življenjsko nevarne in v nekaj primerih smrtne primere encefalitisa, meningitisa oziroma meningoencefalitisa, ki so jih povzročili virusi herpes simpleks ali varicella-zoster, pojavili pa so se kadarkoli v času zdravljenja. Če pride do herpes encefalitisa, meningitisa ali meningoencefalitisa, je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje za prisotno okužbo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya je treba pri bolnikih oceniti, ali so imuni na virus noric. Za bolnike, pri katerih anamneze noric ni potrdil zdravstveni strokovnjak oziroma nimajo dokumentacije o opravljenem celotnem cepljenju proti virusu noric, je priporočeno, da opravijo testiranje na prisotnost protiteles proti virusu varicella-zoster pred začetkom zdravljenja s fingolimodom. Pri bolnikih, ki nimajo prisotnih protiteles proti virusu noric, je priporočeno celotno cepljenje s cepivom proti noricam pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya (glejte poglavje 4.8). Začetek zdravljenja s fingolimodom je treba odložiti še za en mesec, da lahko cepljenje začne učinkovati v celoti.

#### Kriptokokni meningitis

V okviru izkušenj iz obdobja trženja zdravila so poročali o primerih kriptokoknega meningitisa, ki je glivična okužba in se v nekaterih primerih konča s smrtjo, in sicer po približno 2 do 3 letih zdravljenja, čeprav ni točno znano, za kakšno vrsto povezanosti s trajanjem zdravljenja gre (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s simptomi in znaki, ki lahko pomenijo kriptokokni meningitis (na primer glavobol s pridruženimi psihičnimi spremembami, kot so zmedenost, halucinacije in/ali osebne spremembe), je treba takoj uvesti diagnostično obravnavo. Če je postavljena diagnoza kriptokoknega meningitisa, je treba odmerjanje fingolimoda prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. V primeru, da bi bila pri bolniku smiselna ponovna uvedba fingolimoda, je potreben multidisciplinaren pristop (posvet s specialistom infektologom).

#### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom so pri zdravljenju s fingolimodom poročali o PML (glejte poglavje 4.8). PML je oportunistična okužba, ki jo povzroča virus John-Cunningham (virus JC) in je lahko smrtna ali povzroči hudo invalidnost. Večina primerov PML se je pojavila po 2 ali več letih zdravljenja s fingolimodom. Poleg trajanja izpostavljenosti fingolimodu so lahko drugi dejavniki tveganja za PML še predhodno zdravljenje z imunosupresivi ali imunomodulatorji in/ali huda limfopenija ( $<0,5 \times 10^9/l$ ). Bolnike s povečanim tveganjem je treba skrbno spremljati glede pojavljanja katerihkoli znakov ali simptomov PML. PML se lahko razvije samo v primeru okužbe z virusom JC. Pri izvajanju testa za določanje prisotnosti protiteles proti virusu JC je treba upoštevati, da vpliva limfopenije na točnost tega testiranja pri bolnikih, ki se zdravijo s fingolimodom, niso proučili. Negativen izvid tega testa ne izključuje možnosti naknadne okužbe z virusom JC. Pred začetkom zdravljenja s fingolimodom je potrebno opraviti magnetnoresonančno (MR) slikanje (običajno v roku 3 mesecev) za primerjavo s kasnejšimi izvidi. Zdravniki morajo biti med rednim MR slikanjem (v skladu z nacionalnimi in lokalnimi priporočili) pozorni na lezije, ki bi lahko bile znak PML. Znaki na MR posnetkih so lahko razvidni pred pojavljanjem kliničnih znakov ali simptomov. Zlasti pri bolnikih z oceno povečanega tveganja za PML pride v poštev vsakoletno MR slikanje v okviru bolj pozornega spremljanja bolnika. Pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod, so poročali o primerih asimptomatske PML, ugotovljene na osnovi znakov na MR posnetkih in prisotnosti DNA virusa JC v cerebrospinalni tekočini. Če obstaja sum na PML, je treba pri bolniku takoj opraviti diagnostično MR slikanje, zdravljenje s fingolimodom pa prekiniti do izključitve možnosti, da gre za PML. Če je diagnoza PML potrjena, je treba zdravljenje s fingolimodom dokončno ukiniti (glejte tudi poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so prejeli modulatorje receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P), vključno s fingolimodom, pri katerih je prišlo do PML, zaradi katere so prekinili zdravljenje, so poročali o vnetnem sindromu imunske obnove (IRIS – Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome). Sindrom IRIS se kaže kot klinično poslabšanje bolnikovega stanja, ki je lahko hitro in lahko privede do resnih nevroloških zapletov ali smrti ter je pogosto povezano z značilnimi spremembami na MR

posnetkih. Običajno se pri bolnikih s PML sindrom IRIS razvije v nekaj tednih do nekaj mesecih po prenehanju uporabe modulatorja receptorja za S1P. Poskrbeti je treba za spremljanje bolnika glede razvoja sindroma IRIS in za ustrezno zdravljenje pridruženega vnetja.

#### Okužba s humanim papiloma virusom

V okviru zdravljenja s fingolimodom so v obdobju trženja zdravila poročali o okužbah s humanim papiloma virusom (HPV), kar vključuje papilome, displazijo, bradavice in raka, ki ga povzroča HPV (glejte poglavje 4.8). Zaradi imunosupresivnega delovanja fingolimoda je treba o cepljenju proti okužbi s HPV razmisliti pred začetkom zdravljenja s fingolimodom in pri tem upoštevati priporočila za cepljenje. Priporočljivo je izvajati presejanje za odkrivanje raka, vključno s testom Pap, v skladu s standardom oskrbe.

#### Makularni edem

Pri 0,5 % bolnikov, ki so jemali fingolimod 0,5 mg, so opisovali makularni edem s simptomi motenj vida ali brez njih, do česar je prišlo večinoma v prvih 3–4 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Zaradi tega je 3–4 mesece po začetku zdravljenja priporočeno opraviti oftalmološki pregled. Če bolnik kadarkoli v času zdravljenja toži o motnjah vida, mu je treba pregledati očesno ozadje, vključno z makulo.

Pri bolnikih z anamnezo uveitisa in pri tistih s sladkorno boleznijo je tveganje za makularni edem povečano (glejte poglavje 4.8). Fingolimoda niso proučevali pri bolnikih z multiplo sklerozo in s sočasno sladkorno boleznijo. Za bolnike z multiplo sklerozo in s sočasno sladkorno boleznijo ali z anamnezo uveitisa je priporočeno, da opravijo oftalmološki pregled pred začetkom zdravljenja, v času zdravljenja pa hodijo na kontrolne preglede.

Nadaljevanja zdravljenja pri bolnikih z makularnim edemom niso ocenjevali. Če pri bolniku pride do makularnega edema, je priporočena prekinitev zdravljenja z zdravilom Gilenya. Pri odločanju glede ponovne uvedbe zdravljenja po izzvenetju makularnega edema je treba upoštevati možne koristi in tveganja za posameznega bolnika.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli fingolimod, so poročali o zvišanih vrednostih jetrnih encimov, zlasti alanin-aminotransferaze (ALT), pa tudi gama-glutamiltransferaze (GGT) in aspartat-aminotransferaze (AST). Poročali so tudi o nekaj primerih akutne odpovedi jeter, zaradi katere je bila potrebna presaditev jeter, in o klinično pomembni okvari jeter. Znaki okvare jeter, vključno z izrazito zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov v serumu in zvišanimi vrednostmi celokupnega bilirubina, so se pojavili že deset dni po prejemu prvega odmerka, o njih pa so poročali tudi po dolgotrajni uporabi. V kliničnih študijah je do zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze na trikratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) ali več prišlo pri 8,0 % odraslih bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, v primerjavi z 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Do zvišanja na 5-kratno vrednost ZMN je prišlo pri 1,8 % bolnikov s fingolimodom in pri 0,9 % bolnikov s placebom. V kliničnih študijah so jemanje fingolimoda prekinili, če je zvišanje preseglo 5-kratno vrednost ZMN. Po ponovni uvedbi zdravila je pri nekaterih bolnikih prišlo do ponovnega zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz, kar potrjuje vzročno povezanost s fingolimodom. V kliničnih študijah je do zvišanja vrednosti aminotransferaz prihajalo kadarkoli med zdravljenjem, v večini primerov pa v prvih 12 mesecih. Vrednosti aminotransferaz v serumu so se normalizirale v približno 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja s fingolimodom.

Uporabe fingolimoda niso proučevali pri bolnikih z že prisotno hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) in ti bolniki zdravila ne smejo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Zaradi imunosupresivnega delovanja fingolimoda je treba pri bolnikih z aktivnim virusnim hepatitisom zdravljenje odložiti do ozdravitve.

Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti nedavne podatke o vrednostih aminotransferaz in bilirubina (v času zadnjih 6 mesecev). Če bolnik nima kliničnih simptomov, je treba koncentracije jetrnih aminotransferaz in bilirubina v serumu določiti po 1, 3, 6, 9 in 12 mesecih zdravljenja in periodično tudi kasneje do preteka 2 mesecev po prekinitvi uporabe zdravila Gilenya. Pri bolnikih, ki nimajo kliničnih simptomov, je v primeru zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz na več kot 3-kratno, a manj kot 5-kratno vrednost ZMN, brez zvišanja vrednosti bilirubina v serumu potrebno uvesti pogostejše preiskave, vključno z določanjem vrednosti bilirubina in alkalne fosfataze (AF) v serumu, da bi ugotovili, ali se vrednosti še naprej zvišujejo in ali so prisotni drugi vzroki jetrne disfunkcije. Če pride do zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz na najmanj 5-kratno oziroma najmanj 3-kratno vrednost ZMN skupaj s kakršnimkoli zvišanjem vrednosti bilirubina v serumu, je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya prekiniti. S spremljanjem jetrne funkcije je treba nadaljevati. Če se vrednosti v serumu normalizirajo (tudi če je odkrit drug vzrok jetrne disfunkcije), je mogoče zdravilo Gilenya ponovno uvesti na osnovi skrbne presoje razmerja med koristmi in tveganji za bolnika.

Bolnikom, pri katerih pride do simptomov, ki kažejo na jetrno disfunkcijo, na primer do nepojasnjene navzee, bruhanja, bolečin v trebuhu, utrujenosti, anoreksije ali ikterusa in/ali temno obarvanega urina, je treba takoj določiti vrednosti jetrnih encimov in bilirubina ter prekiniti zdravljenje, če izvidi potrdijo pomembno okvaro jeter. Zdravljenja se bolniku ne sme ponovno uvesti, razen če je mogoče potrditi druge vzroke, ki pojasnjujejo znake in simptome okvare jeter.

Čeprav ni podatkov, ki bi pri bolnikih z že prisotno boleznijo jeter potrjevali povečano tveganje za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije v času jemanja zdravila Gilenya, je pri uporabi zdravila Gilenya pri bolnikih z anamnezo pomembne bolezni jeter potrebna previdnost.

#### Vpliv na krvni tlak

V klinične študije pred prihodom zdravila Gilenya na trg niso vključevali bolnikov, ki so imeli neurejeno hipertenzijo kljub jemanju zdravil, zato je potrebna posebna pozornost pri bolnikih, ki imajo neurejeno hipertenzijo in jemljejo zdravilo Gilenya.

V kliničnih študijah multiple skleroze je pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg prišlo do zvišanja sistoličnega krvnega tlaka v povprečju za 3 mmHg, diastoličnega krvnega tlaka pa približno za 1 mmHg. Zvišanje krvnega tlaka so prvič opazili približno 1 mesec po začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se je ohranjalo. V dvoletni, s placebom kontrolirani študiji so med neželenimi učinki poročali o hipertenziji pri 6,5 % bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, in pri 3,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Iz tega razloga je treba med zdravljenjem redno meriti krvni tlak.

#### Vpliv na dihanje

Pri zdravljenju s fingolimodom so opazili rahlo od odmerka odvisno zmanjšanje vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV<sub>1</sub>) in difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (CO). Navedeni vpliv so opazili že v 1. mesecu zdravljenja, kasneje je ostajal stabilen. Pri uporabi zdravila Gilenya pri bolnikih s hudo boleznijo dihal, s pljučno fibrozo ali s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

#### Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so pri uporabi odmerka 0,5 mg poročali o redkih primerih sindroma posterioorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.8). Simptomi, o katerih so poročali, vključujejo hud glavobol z nenadnim začetkom, navzeo, bruhanje, spremenjeno duševno stanje, motnje vida in epileptične napade. Simptomi sindroma posterioorne reverzibilne encefalopatije so običajno reverzibilni, lahko pa se razvijejo v ishemično možgansko kap ali možgansko krvavitev. Če diagnoza ni postavljena pravočasno in se z zdravljenjem ne začne dovolj hitro, lahko pride do trajnih nevroloških posledic. Pri sumu na sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya prekiniti.

### Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi zdravili

Pri bolnikih, ki so na jemanje zdravila Gilenya prešli z zdravljenja s teriflunomidom, dimetil fumaratom ali alemtuzumabom, niso opravili nobenih študij za oceno učinkovitosti in varnosti fingolimoda. Pri prehajanju na zdravilo Gilenya z zdravljenja z drugim zdravilom, ki spreminja potek bolezni, je treba upoštevati razpolovni čas izločanja in način delovanja tega zdravila, da ne bi prišlo do aditivnega delovanja na imunski sistem in da bi hkrati kar najbolj zmanjšali tveganje za reaktivacijo bolezni. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya je priporočljivo pregledati kompletno krvno sliko in se tako prepričati, da je učinek predhodnega zdravila na imunski sistem (torej citopenija) že izzvenel.

Zdravljenje z zdravilom Gilenya je običajno mogoče začeti takoj po prekinitvi zdravljenja z interferonom oziroma z glatiramer acetatom,

Pri prehodu z dimetil fumarata mora biti vmesno obdobje brez zdravljenja dovolj dolgo, da se hemogram normalizira pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya.

Zaradi dolgega razpolovnega časa natalizumaba traja njegovo izločanje iz organizma običajno največ 2-3 mesece po prekinitvi zdravljenja. Tudi teriflunomid se iz plazme izloča počasi. Brez postopka pospešenega izločanja lahko izločanje teriflunomida iz plazme traja od nekaj mesecev do 2 leti. Priporočena je izvedba postopka pospešenega izločanja, ki je za teriflunomid opredeljen v povzetku glavnih značilnosti zdravila, druga možnost pa je vmesno obdobje brez zdravljenja, ki ne sme biti krajše od 3,5 meseca. Pri prehodu bolnikov z zdravljenja z natalizumabom ali teriflunomidom na jemanje zdravila Gilenya je potrebna previdnost zaradi možnosti sočasnega delovanja na imunski sistem.

Alemtuzumab ima izrazit in dolgotrajen imunosupresivni učinek. Dejansko trajanje tega učinka ni znano, zato po zdravljenju z alemtuzumabom ni priporočeno začeti zdravljenja z zdravilom Gilenya, razen če koristi takega zdravljenja nedvomno presegajo tveganja pri posameznem bolniku.

Možnost dolgotrajne sočasne uporabe kortikosteroidov je treba vnaprej skrbno pretehtati.

### Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP450

Pri uporabi fingolimoda v kombinaciji z močnimi induktorji CYP450 je potrebna previdnost. Sočasna uporaba s šentjanževko ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

### Maligne bolezni

#### Kožni malignomi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so poročali o bazalnoceličnem karcinomu in drugih kožnih tumorjih, med drugim o malignem melanomu, ploščatoceličnem karcinomu, Kaposijevem sarkomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Bolnike velja pozorno spremljati glede morebitnega razvoja kožnih sprememb, pregled kože pa je priporočen na začetku zdravljenja in nato vsakih 6 do 12 mesecev po klinični presoji. V primeru suspektne kožne spremembe je treba bolnika napotiti k dermatologu.

Zaradi tveganja za pojav malignih kožnih sprememb je treba bolnike, ki prejema fingolimod, opozoriti, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni svetlobi. Ti bolniki se sočasno ne smejo zdraviti s fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B (UV-B) ali s fotokemoterapijo s PUVA.

#### Limfomi

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so poročali o primerih limfoma. (glejte poglavje 4.8). Poročani neželeni učinki so bili po naravi raznoliki, večinoma je šlo za ne-Hodgkinov limfom, vključno z B-celičnimi in T-celičnimi limfomi. Opažali so primere kožnega T-celičnega limfoma

(fungoidne mikoze). Poleg tega so zabeležili tudi smrtni primer virus Epstein-Barr (EBV) pozitivnega B-celičnega limfoma. V primeru suma na limfom je treba uporabo zdravila Gilenya prekiniti.

### Ženske v rodni dobi

Zaradi tveganja za plod je uporaba fingolimoda kontraindicirana v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi opozoriti na tveganje, ki ga uporaba fingolimoda pomeni za plod, imeti morajo negativen izvid testa nosečnosti in uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 2 meseca po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6 ter informacije v paketu izobraževalnih gradiv za zdravnike).

### Tumefaktivne spremembe

V obdobju trženja zdravila so poročali o redkih primerih tumefaktivnih sprememb, povezanih z zagoni multiple skleroze. V primeru hudih zagonov je treba opraviti MR slikanje za izključitev možnosti, da gre za tumefaktivne spremembe. Možnost prekinitve zdravljenja mora zdravnik pretehtati pri vsakem bolniku posebej in pri tem upoštevati razmerje med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku.

### Ponovna aktivacija bolezni (povratni učinek) po prekinitvi uporabe fingolimoda

V obdobju trženja zdravila so v redkih primerih opazili hudo poslabšanje bolezni pri nekaterih bolnikih, ki so prenehali uporabljati fingolimod. Tako poslabšanje so praviloma opazili v času 12 tednov po prenehanju jemanja fingolimoda, o njem pa so poročali tudi v času do 24 tednov po prekinitvi uporabe fingolimoda. Pri prenehanju zdravljenja s fingolimodom je zato potrebna previdnost. Če je prekinitev zdravljenja s fingolimodom res potrebna, je treba upoštevati možnost ponovitve izjemno visoke aktivnosti bolezni in bolnike opazovati glede ustreznih znakov in simptomov ter po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje spodaj "Prekinitev zdravljenja").

### Prekinitev zdravljenja

Pri odločitvi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya je glede na razpolovni čas, ki je potreben za izločanje fingolimoda iz krvnega obtoka, potrebno 6-tedensko obdobje brez zdravljenja (glejte poglavje 5.2). Število limfocitov se pri večini bolnikov postopoma vrne v okvir normalnih vrednosti v roku 1-2 mesecev po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 5.1), pri nekaterih bolnikih pa vračanje k izhodišnim vrednostim traja precej dlje. Uvedba drugih zdravil v tem obdobju pomeni sočasno izpostavljenost fingolimodu. Pri uporabi imunosupresivov kmalu po prekinitvi jemanja zdravila Gilenya lahko pride do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je pri tem potrebna previdnost.

Po prekinitvi uporabe fingolimoda zaradi PML je priporočljivo spremljati bolnika glede razvoja vnetnega sindroma imunske obnove (PML-IRIS) (glejte poglavje zgoraj "Progresivna multifokalna levkoencefalopatija").

Previdnost je potrebna tudi pri prenehanju zdravljenja s fingolimodom, saj obstaja tveganje za povratni učinek (glejte poglavje zgoraj "Ponovna aktivacija bolezni (povratni učinek) po prekinitvi uporabe fingolimoda"). Če je prekinitev zdravljenja z zdravilom Gilenya res potrebna, je treba bolnike v tem obdobju spremljati in biti pozoren na pojavljanje znakov, ki bi lahko kazali na možnost povratnega učinka.

### Vpliv na rezultate seroloških testov

Fingolimod znižuje število limfocitov v krvi tako, da se ti prerazporedijo v sekundarne limfatične organe, zato pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Gilenya, določanja števila limfocitov v periferni krvi ni mogoče uporabljati za oceno stanja posameznih podskupin limfocitov. Zaradi znižanega števila cirkulirajočih limfocitov je za laboratorijske preiskave, ki vključujejo uporabo cirkulirajočih mononuklearnih celic, potrebna večja količina krvi.

## Pediatrična populacija

Varnostni profil je pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih in zato opozorila in previdnostni ukrepi za odrasle veljajo tudi za pediatrične bolnike.

Pri predpisovanju zdravila Gilenya pediatričnim bolnikom je treba zlasti paziti na naslednje:

- Pri prejemu prvega odmerka je treba upoštevati previdnostne ukrepe (glejte poglavje zgoraj "Bradiaritmija"). Pri prehodu z odmerjanja 0,25 mg na 0,5 mg dnevno so priporočeni enaki previdnostni ukrepi kot ob prejemu prvega odmerka.
- V kontrolirani pediatrični študiji D2311 so o primerih epileptičnih napadov, tesnobe depresivnega razpoloženja in depresije poročali z večjo pogostnostjo pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod, kot pri bolnikih, ki so prejeli interferon beta-1a. Pri tej populacijski podskupini je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8 "Pediatrična populacija").
- Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so opazili izolirano blago zvišanje vrednosti bilirubina.
- Za pediatrične bolnike je priporočeno, da vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje opravijo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya (glejte poglavje zgoraj "Okužbe").
- O uporabi zdravila pri otrocih, ki so stari od 10 do 12 let in imajo telesno maso manjšo od 40 kg ali oceno stopnje razvoja po Tannerju manj kot 2, je na voljo zelo malo podatkov (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Pri teh podskupinah je potrebna previdnost, ker je poznavanje uporabe zdravila na osnovi klinične študije zelo omejeno.
- Dolgoročni podatki o varnosti zdravila pri pediatrični populaciji niso na voljo.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Antineoplastična, imunomodulatorna ali imunosupresivna zdravila

Antineoplastičnih, imunomodulatornih oziroma imunosupresivnih zdravil se ne sme uporabljati sočasno zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Prav tako je potrebna previdnost pri prehajanju bolnikov z dolgodelujočih zdravil, ki delujejo na imunski sistem, kot so natalizumab, teriflunomid ali mitoksantron (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah multiple skleroze sočasno kratkotrajno jemanje kortikosteroidov za zdravljenje zagonov ni bilo povezano s povečano pogostnostjo okužb.

### Cepljenje

V času zdravljenja z zdravilom Gilenya in do dva meseca po njem je lahko cepljenje manj učinkovito. Pri uporabi živih atenuiranih cepiv obstaja tveganje za okužbo, zato se je uporabi takih cepiv treba izogibati (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### Učinkovine, ki povzročajo bradikardijo

Fingolimod so proučevali v kombinaciji z atenololom in diltiazemom. Pri uporabi fingolimoda z atenololom je v študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih na začetku zdravljenja s fingolimodom prišlo do znižanja srčne frekvence za dodatnih 15 %, medtem ko z diltiazemom do tega ne pride. Pri bolnikih, ki prejema zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco, na primer antiaritmike razredov Ia in III, zaviralce kalcijevih kanalčkov (kot sta verapamil ali diltiazem), ivabradin, digoksin, zaviralci holinesteraze ali pilokarpin, naj se zdravljenja z zdravilom Gilenya ne uvaja zaradi možnosti aditivnega delovanja na srčno frekvenco (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če je pri takem bolniku predvideno zdravljenje z zdravilom Gilenya, se je treba posvetovati s kardiologom glede zamenjave navedenih zdravil za druga zdravila, ki ne znižujejo srčne frekvence, oziroma glede ustreznega spremljanja bolnika ob uvedbi zdravila Gilenya, pri čemer

je priporočeno spremljanje bolnika najmanj preko noči, če zdravila, ki znižuje srčno frekvenco, ni mogoče ukiniti.

#### Farmakokinetični vpliv drugih učinkovin na fingolimod

Fingolimod se metabolizira pretežno s CYP4F, v njegov metabolizem pa so lahko vpleteni tudi drugi encimi, na primer CYP3A4, zlasti izrazito v primeru močne indukcije CYP3A4. Močni zaviralci transportnih proteinov po vsej verjetnosti ne vplivajo na odstranjevanje fingolimoda. Pri sočasni uporabi fingolimoda in ketokonazola je prišlo do 1,7-kratnega povečanja izpostavljenosti fingolimodu in fingolimodijevemu fosfatu (AUC) zaradi zaviranja CYP4F2. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi učinkovin, ki bi lahko zavirale CYP3A4 (zaviralcev proteaz, azolnih antimikotikov, nekaterih makrolidov, kot sta klaritromicin in telitromicin).

Pri odmerjanju karbamazepina 600 mg dvakrat na dan je v stanju dinamičnega ravnovesja ob sočasni uporabi enkratnega odmerka fingolimoda 2 mg prišlo do zmanjšanja AUC fingolimoda in njegovega metabolita za približno 40 %. V najmanj takem obsegu lahko zmanjšajo AUC fingolimoda in njegovega metabolita tudi drugi močni induktorji encima CYP3A4, na primer rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz in šentjanževka. Ker bi to lahko zmanjšalo učinkovitost, je pri sočasni uporabi navedenih učinkovin potrebna previdnost, sočasna uporaba šentjanževke pa ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

#### Farmakokinetični vpliv fingolimoda na druge učinkovine

Le malo verjetno je, da bi prišlo do interakcij med fingolimodom in učinkovinami, ki se večinoma presnavljajo z encimi CYP450, ali substrati poglavitnih transportnih proteinov.

Sočasna uporaba fingolimoda in ciklosporina ni povzročila nobene spremembe glede izpostavljenosti ciklosporinu ali fingolimodu, tako da fingolimod po vsej verjetnosti ne vpliva na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati CYP3A4.

Sočasna uporaba fingolimoda in peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela) ni povzročila nobene spremembe glede izpostavljenosti peroralnim kontracepcijskim sredstvom. S peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo progestogene, niso izvedli interakcijskih študij, vendar fingolimod po vsej verjetnosti ne vpliva na izpostavljenost tem zdravilom.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri ženskah

Uporaba fingolimoda je kontraindicirana pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3). Zato morajo ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen, ženske pa je treba poučiti o možnosti resnega tveganja za plod. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 2 meseca po prekinitvi uporabe zdravila Gilenya, saj po prekinitvi zdravljenja traja približno 2 meseca, da se fingolimod izloči iz telesa (glejte poglavje 4.4).

Specifični ukrepi so opisani tudi v paketu izobraževalnih gradiv za zdravnike. Gre za ukrepe, ki jih je treba izvajati pred predpisovanjem fingolimoda bolnicam in med samim zdravljenjem.

Pri prekinitvi zdravljenja s fingolimodom zaradi načrtovanja nosečnosti je treba upoštevati možnost ponovne aktivacije bolezni (glejte poglavje 4.4).

#### Nosečnost

Na osnovi izkušenj pri ljudeh je po podatkih iz obdobja trženja mogoče sklepati, da je uporaba fingolimoda povezana z 2-kratnim povečanjem tveganja za pomembne prirojene nepravilnosti, če se

fangolimod jemlje med nosečnostjo, v primerjavi s pogostnostjo teh nepravilnosti, ki jo opažajo v splošni populaciji (2-3 % po podatkih registra EUROCAT).

Najpogostejše so poročali o naslednjih pomembnih razvojnih nepravilnostih:

- prirojene srčne napake, kot so defekt interatrijskega in interventrikularnega septuma ter Fallotova tetralogija
- ledvične nepravilnosti
- mišičnoskeletne nepravilnosti.

O vplivu fangolimoda na potek poroda ni podatkov.

Rezultati študij na živalih so pokazali škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, med drugim smrt ploda in anomalije organov, zlasti persistenten arteriozni trunkus in defekt interventrikularnega septuma (glejte poglavje 5.3). Poleg tega je znano, da je receptor, na katerega vpliva fangolimod (receptor za sfingozin-1-fosfat), vpleten v nastajanje žilja v času embriogeneze.

Iz navedenih razlogov je uporaba fangolimoda v času nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Z jemanjem fangolimoda je treba prenehati 2 meseca pred načrtovanjem nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Če ženska zanosi v času zdravljenja, mora prekiniti uporabo fangolimoda. Ženske je treba opozoriti na tveganje za škodljive učinke zdravljenja na plod in izvesti ultrazvočne preiskave.

### Dojenje

Fangolimod se je med laktacijo izločal v mleko zdravljenih živali (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti, da pride do resnih neželenih učinkov fangolimoda na dojene otroke, ženske, ki prejemajo zdravilo Gilenya, ne smejo dojiti.

### Plodnost

Podatki iz predkliničnih študij ne kažejo, da bi fangolimod lahko povečal tveganje za zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Fangolimod nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vendar pa lahko na začetku zdravljenja občasno pride do omotičnosti ali zaspanosti. Ob uvedbi zdravila Gilenya je priporočeno opazovanje bolnikov v obdobju 6 ur (glejte poglavje 4.4 Bradiaritmija).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki (incidenca  $\geq 10$  %) pri odmerku 0,5 mg so bili glavobol (24,5 %), zvišani jetrni encimi (15,2 %), driska (12,6 %), kašelj (12,3 %), gripa (11,4 %), sinusitis (10,9 %) in bolečine v hrbtu (10,0 %).

### Seznam neželenih učinkov

Spodaj so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in izhajajo iz izkušenj v obdobju trženja zdravila s spontanym poročanjem ter iz literature.

Pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

|                                                                                    |                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                                           |                                                                                                                                                  |
| zelo pogosti:                                                                      | gripa<br>sinusitis                                                                                                                               |
| pogosti:                                                                           | okužba s herpesvirusom<br>bronhitis<br>kožni lišaj                                                                                               |
| občasni:                                                                           | pljučnica                                                                                                                                        |
| pogostnost neznana:                                                                | progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)**<br>kriptokokne okužbe**                                                                     |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> |                                                                                                                                                  |
| pogosti:                                                                           | bazalnocelični karcinom                                                                                                                          |
| občasni:                                                                           | maligni melanom****                                                                                                                              |
| redki:                                                                             | limfom***<br>ploščatocelični karcinom****                                                                                                        |
| zelo redki:                                                                        | Kaposijev sarkom****                                                                                                                             |
| pogostnost neznana:                                                                | karcinom Merklvih celic***                                                                                                                       |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                                        |                                                                                                                                                  |
| pogosti:                                                                           | limfopenija<br>levkopenija                                                                                                                       |
| občasni:                                                                           | trombocitopenija                                                                                                                                 |
| pogostnost neznana:                                                                | avtoimunska hemolitična anemija***<br>periferni edem***                                                                                          |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                                                   |                                                                                                                                                  |
| pogostnost neznana:                                                                | preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, urtikarijo in angioedemom po začetku zdravljenja***<br>vnetni sindrom imunske obnove (IRIS)** |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                                                         |                                                                                                                                                  |
| pogosti:                                                                           | depresija                                                                                                                                        |
| občasni:                                                                           | depresivno razpoloženje                                                                                                                          |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                                            |                                                                                                                                                  |
| zelo pogosti:                                                                      | glavobol                                                                                                                                         |
| pogosti:                                                                           | omotičnost<br>migrena                                                                                                                            |
| občasni:                                                                           | epileptični napad                                                                                                                                |
| redki:                                                                             | sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*                                                                                         |
| pogostnost neznana:                                                                | hudo poslabšanje bolezni po prekinitvi uporabe fingolimoda***                                                                                    |
| <b>Očesne bolezni</b>                                                              |                                                                                                                                                  |
| pogosti:                                                                           | zamegljen vid                                                                                                                                    |
| občasni:                                                                           | makularni edem                                                                                                                                   |
| <b>Srčne bolezni</b>                                                               |                                                                                                                                                  |
| pogosti:                                                                           | bradikardija<br>atrioventrikularni blok                                                                                                          |
| zelo redki:                                                                        | inverzija vala T***                                                                                                                              |
| <b>Žilne bolezni</b>                                                               |                                                                                                                                                  |
| pogosti:                                                                           | hipertenzija                                                                                                                                     |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                     |                                                                                                                                                  |
| zelo pogosti:                                                                      | kašelj                                                                                                                                           |
| pogosti:                                                                           | dispneja                                                                                                                                         |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                                            |                                                                                                                                                  |
| zelo pogosti:                                                                      | driska                                                                                                                                           |
| občasni:                                                                           | navzea***                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                                       |                                                                                                                                                  |
| pogostnost neznana:                                                                | akutna odpoved jeter***                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |
| pogosti:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ekcem<br>alopecija<br>srbenje                                                                                                        |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                      |
| zelo pogosti:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | bolečine v hrbtu                                                                                                                     |
| pogosti:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | mialgija<br>artralgija                                                                                                               |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                      |
| pogosti:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | astenija                                                                                                                             |
| <b>Preiskave</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                      |
| zelo pogosti:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | zvišane vrednosti jetrnih encimov (zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze, gama-glutamyltransferaze in aspartat-aminotransferaze) |
| pogosti:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | zmanjšanje telesne mase***<br>zvišane vrednosti trigliceridov v krvi                                                                 |
| občasni:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | znižano število nevtrofilcev                                                                                                         |
| <p>* Opredelitev kategorije pogostnosti temelji na oceni, da je bilo fingolimodu v vseh kliničnih študijah skupaj izpostavljenih približno 10 000 bolnikov.</p> <p>** O PML, IRIS in kriptokoknih okužbah (vključno s primeri kriptokoknega meningitisa) so poročali v okviru izkušenj iz obdobja trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).</p> <p>*** Neželeni učinki iz spontanov poročil in literature.</p> <p>**** Opredelitev kategorije pogostnosti in ocena tveganja temeljita na oceni, da je bilo fingolimodu 0,5 mg v vseh kliničnih študijah skupaj izpostavljenih več kot 24 000 bolnikov.</p> |                                                                                                                                      |

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Okužbe

V kliničnih študijah multiple skleroze je bila pri uporabi odmerka 0,5 mg celokupna pogostnost okužb (65,1 %) podobna kot pri uporabi placeba, vendar so bile okužbe spodnjih dihal, zlasti bronhitisa in v manjši meri okužba z virusom herpes simpleks in pljučnica, pogostejše pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod. O nekaj primerih diseminirane okužbe z virusom herpes simpleks, vključno s smrtnimi primeri, so poročali celo pri uporabi 0,5 mg odmerka.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih okužb z oportunističnimi patogeni, kot so virusne okužbe (na primer z virusom noric, virusom John Cunningham [virusom JC], ki povzroča progresivno multifokalno levkoencefalopatijo, virusom herpes simpleks), glivične okužbe (na primer s kriptokoki, vključno s kriptokoknim meningitisom) ali bakterijske okužbe (na primer z atipično mikobakterijo), med katerimi so bili tudi smrtni primeri (glejte poglavje 4.4).

V okviru zdravljenja s fingolimodom so v obdobju trženja zdravila poročali o okužbah s humanim papiloma virusom (HPV), kar vključuje papilome, displazijo, bradavice in raka, ki ga povzroča HPV (glejte poglavje 4.4). Zaradi imunosupresivnega delovanja fingolimoda je treba o cepljenju proti okužbi s HPV razmisliti pred začetkom zdravljenja s fingolimodom in pri tem upoštevati priporočila za cepljenje. Priporočljivo je izvajati presejanje za odkrivanje raka, vključno s testom Pap, v skladu s standardom oskrbe.

##### Makularni edem

V kliničnih študijah multiple skleroze je do makularnega edema prišlo pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli priporočeni odmerek 0,5 mg in pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli višji odmerek 1,25 mg. Do večine primerov je prišlo v prvih 3-4 mesecih zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih je prišlo do zamegljenega vida ali zmanjšanja vidne ostrine, pri drugih pa ni bilo simptomov, diagnozo so jim postavili pri rutinskem oftalmološkem pregledu. Po prekinutvi zdravljenja se je stanje večinoma spontano izboljšalo ali pa je makularni edem povsem izzvenel. Tveganja za ponovitev bolezni po ponovni uvedbi zdravila niso ovrednotili.

Pri bolnikih z multiplo sklerozo in anamnezo uveitisa je pogostnost makularnega edema večja (v 17 % pri bolnikih z anamnezo uveitisa v primerjavi z 0,6 % pri bolnikih brez anamneze uveitisa). Zdravila Gilenya niso proučevali pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki imajo tudi sladkorno bolezen, pri kateri je tveganje za makularni edem povečano (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah bolnikov po presaditvi ledvic, v katero so bili vključeni bolniki s sladkorno boleznijo, je zdravljenje z odmerkoma 2,5 mg in 5 mg fingolimoda povzročilo, da se je pogostnost makularnega edema dvakrat povečala.

#### Bradiaritmija

Uvedba zdravljenja povzroči prehodno znižanje srčne frekvence, lahko pa je povezana tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah multiple skleroze so pri jemanju fingolimoda 0,5 mg opazili največje znižanje srčne frekvence v obdobju 6 ur po začetku zdravljenja, pri čemer se je povprečna srčna frekvenca znižala za 12-13 utripov na minuto. Pri bolnikih, ki so jemali fingolimod 0,5 mg, so le redko opazili srčno frekvenco pod 40 utripov na minuto pri odraslih oziroma pod 50 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih. Povprečje srčne frekvence se je vrnilo na vrednost blizu izhodiščne v roku 1 meseca kroničnega zdravljenja. Bradikardija je bila večinoma brez simptomov, pri nekaj bolnikih pa je prišlo do blagih do zmernih simptomov, med drugim do hipotenzije, omotičnosti, utrujenosti in/ali palpitacij. Navedeni simptomi so izzveneli v prvih 24 urah po začetku zdravljenja (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

V kliničnih študijah multiple skleroze so po začetku zdravljenja ugotovili atrioventrikularni blok prve stopnje (podaljšan interval PR na EKG posnetku) pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V kliničnih študijah pri odraslih se je pojavil pri 4,7 % bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, pri 2,8 % bolnikov, ki so intramuskularno prejeli interferon beta-1a in pri 1,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Atrioventrikularni blok druge stopnje so ugotovili pri manj kot 0,2 % odraslih bolnikov, ki so jemali fingolimod 0,5 mg. Posamezna poročila iz obdobja trženja zdravila opisujejo pojavljanje prehodnega kompletnega atrioventrikularnega bloka, ki je spontano izzvenel in do katerega je prišlo v obdobju 6-urnega opazovanja bolnika po prejemu prvega odmerka zdravila Gilenya. Bolniki so spontano okrevali. Prevodne motnje, ki so jih opazili tako v kliničnem preskušanju kot v obdobju trženja zdravila, so bile praviloma prehodne in brez simptomov, izzvenele pa so v prvih 24 urah po začetku zdravljenja. Posebno zdravljenje pri večini bolnikov sicer ni bilo potrebno, en bolnik, ki je prejel fingolimod 0,5 mg, pa je zaradi asimptomatskega atrioventrikularnega bloka druge stopnje tipa Mobitz I prejel izoprenalin.

V obdobju trženja zdravila je prišlo do posameznih primerov zapletov z zakasnjnim začetkom, ki so se pojavili v času 24 ur po prejemu prvega odmerka, med drugim do prehodne asistolije in nepojasnjene smrti. V navedenih primerih so bile vpletene tudi sočasna uporaba drugih zdravil in/ali že prej prisotne bolezni. Povezanost takih dogodkov z zdravilom Gilenya ni zanesljivo opredeljena.

#### Krvni tlak

V kliničnih študijah multiple skleroze je bil odmerek 0,5 mg fingolimoda povezan s povprečnim zvišanjem sistoličnega krvnega tlaka za približno 3 mmHg, diastoličnega pa za približno 1 mmHg, in sicer približno 1 mesec po začetku zdravljenja. Ob nadaljevanju zdravljenja je tudi krvni tlak ostal zvišan. O hipertenziji so poročali pri 6,5 % bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, in pri 3,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih hipertenzije, ki lahko zahtevajo zdravljenje z antihipertenzivom ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Gilenya in do katerih je prišlo v prvem mesecu po začetku zdravljenja ali na prvi dan zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.4, Vpliv na krvni tlak).

#### Jetrna funkcija

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so poročali o zvišanju vrednosti jetrnih encimov. V kliničnih študijah je pri 8,0 % odraslih bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, prišlo do asimptomatskega zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze v serumu na  $\geq 3 \times$  ZMN (zgornjo mejo normalnih vrednosti), pri 1,8 % takih bolnikov pa je prišlo do tovrstnega zvišanja na  $\geq 5 \times$  ZMN. Pri nekaterih bolnikih je po ponovni uvedbi zdravila spet prišlo do zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz, kar govori v prid povezave z zdravilom. V kliničnih študijah je do zvišanja vrednosti aminotransferaz prihajalo kadarkoli med zdravljenjem, v večini

primerov pa v prvih 12 mesecih. Ravni alanin -aminotransferaze v serumu so se vrstile na normalne v približno 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja. Pri manjšem številu bolnikov (N=10 z odmerkom 1,25 mg, N=2 z odmerkom 0,5 mg), pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze na  $\geq 5 \times$  ZMN in ki so nadaljevali z jemanjem fingolimoda, so se vrednosti alanin-aminotransferaze vrstile na normalne v približno 5 mesecih (glejte tudi poglavje 4.4 Jetrna funkcija).

#### Bolezni živčevja

V kliničnih študijah je pri bolnikih, ki so prejeli višje odmerke fingolimoda (1,25 ali 5,0 mg), v redkih primerih prišlo do zapletov, ki so vključevali živčevje, vključno z ishemično in hemoragično možgansko kapjo in atipičnimi nevrološki motnjami, kot so akutnemu diseminiranemu encefalomyelitisu podobni dogodki.

Pri uporabi fingolimoda v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih epileptičnih napadov, kar vključuje epileptični status.

#### Žilne bolezni

Pri bolnikih, ki so prejeli višje odmerke fingolimoda (1,25 mg), je v redkih primerih prišlo do periferne arterijske okluzivne bolezni.

#### Dihala

Pri zdravljenju z zdravilom Gilenya so opažali rahlo od odmerka odvisno zmanjšanje vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV<sub>1</sub>) in difuzijske kapacitete pljuč (DLCO). Zmanjšanje navedenih vrednosti se je začelo v prvem mesecu zdravljenja in je nato ostalo stabilno. Po 24 mesecih zdravljenja je bilo zmanjšanje od izhodiščne vrednosti v odstotkih predvidene vrednosti FEV<sub>1</sub> 2,7 % pri jemanju fingolimoda 0,5 mg in 1,2 % pri jemanju placeba, to zmanjšanje pa je po prekinitvi zdravljenja izzvenelo. Zmanjšanje difuzijske kapacitete pljuč je bilo po 24 mesecih zdravljenja 3,3 % pri jemanju fingolimoda 0,5 mg in 2,7 % pri jemanju placeba (glejte tudi poglavje 4.4, Vpliv na dihanje)

#### Limfomi

V obeh kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila je prišlo do primerov limfoma različnih vrst, med katerimi je bil tudi smrtni primer virus Epstein-Barr (EBV) pozitivnega B-celičnega limfoma. V kliničnih študijah je bila pogostnost primerov ne-Hodgkinovega limfoma (B-celičnega in T-celičnega) večja od njihove pričakovane pogostnosti v splošni populaciji. V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o nekaj primerih T-celičnega limfoma, kar vključuje primere kožnega T-celičnega limfoma (fungoidne mikoze) (glejte tudi poglavje 4.4 Maligne bolezni).

#### Hemofagocitni sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod, so v povezavi z okužbo poročali o zelo redkih primerih hemofagocitnega sindroma s smrtnim izidom. Hemofagocitni sindrom je redka bolezen, ki so jo opisovali v povezavi z okužbami, zaviranjem imunosti in več različnimi avtoimunskimi boleznimi.

#### Pediatrična populacija

V kontrolirani pediatrični študiji D2311 (glejte poglavje 5.1) je bil varnostni profil pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do manj kot 18 let), ki so prejeli fingolimod 0,25 mg ali 0,5 mg enkrat na dan v celoti podoben varnostnemu profilu, ki so ga opažali pri odraslih bolnikih, so pa v tej študiji opažali več nevroloških in psihiatričnih motenj. Pri tej podskupini je potrebna previdnost, ker je poznavanje uporabe zdravila na osnovi klinične študije zelo omejeno.

V pediatrični študiji so o primerih epileptičnih napadov poročali pri 5,6 % bolnikov, ki so prejeli fingolimod, in pri 0,9 % bolnikov, ki so prejeli interferon beta-1a.

Znano je, da se depresija in tesnoba pogosteje pojavljata v populaciji bolnikov z multiplo sklerozo. O depresiji in tesnobi so poročali tudi pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli fingolimod.

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli fingolimod, so opažali izolirano blago zvišanje vrednosti

bilirubina.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zdravi odrasli prostovoljci so dobro prenašali posamezne odmerke, ki so do 80-krat presegali priporočeni odmerek (0,5 mg). Pri odmerku 40 mg je 5 od 6 preiskovancev opisalo blag občutek stiskanja v prsnem košu oziroma nelagodje, kar se je klinično ujemalo z majhno odzivnostjo dihalnih poti.

Fingolimod lahko po začetku zdravljenja sproži bradikardijo. Srčna frekvenca se začne zniževati v eni uri po prejemu prvega odmerka in se najhitreje znižuje prvih 6 ur. Zdravilo Gilenya deluje negativno kronotropno tudi po prvih 6 urah, vendar v nadaljnjih dneh zdravljenja ta učinek postopoma slabi (za podrobne podatke glejte poglavje 4.4). Poročali so o upočasnitvi atrioventrikularnega prevajanja, kar vključuje tudi posamezna poročila o pojavljanju prehodnega kompletnega atrioventrikularnega bloka, ki spontano izzveni (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če do prevelikega odmerjanja pride pri prvi izpostavljenosti zdravilu Gilenya, je pomembno bolniku najmanj prvih 6 ur po odmerjanju neprekinjeno spremljati EKG (v realnem času) in vsako uro meriti srčno frekvenco in krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega je v primeru, da je srčna frekvenca po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto pri odraslih oziroma nižja od 55 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 12 let ali več, ali nižja od 60 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 10 do manj kot 12 let, ali posnetek EKG v obdobju 6 ur po prvem odmerku kaže, da prišlo do atrioventrikularnega bloka druge ali višje stopnje ali da traja interval QTc  $\geq 500$  msec, spremljanje bolnika treba podaljšati najmanj preko noči in dokler ugotovljene motnje ne izzvenijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika najmanj preko noči.

Fingolimoda ni mogoče odstraniti iz telesa niti z dializo niti z izmenjavo plazme.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AE01

#### Mehanizem delovanja

Fingolimod je modulator receptorja za sfingozin-1-fosfat. Fingolimod se metabolizira s pomočjo sfingozin-kinaze v aktiven metabolit fingolimodijev fosfat. Fingolimodijev fosfat se v nizkih nanomolarnih koncentracijah veže na receptor 1 za sfingozin-1-fosfat (S1P), ki je na limfocitih, in z lahkoto prehaja krvno-možgansko pregrado ter se veže na receptor 1 za S1P, ki je na živčnih celicah v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Fingolimodijev fosfat deluje kot funkcionalni antagonist receptorjev S1P na limfocitih in tako zavira sposobnost limfocitov, da izstopijo iz bezgavk, kar povzroči prerazporeditev limfocitov in ne znižanja njihovega števila. Študije na živalih so pokazale, da se zaradi navedene prerazporeditve zmanjša infiltracija patogenih limfocitov, vključno s Th 17 celicami vnetnega odziva, v CŽS, kjer so sicer vpleteni v procese vnetja živcev in poškodb živčnega tkiva. Rezultati študij na živalih in poskusov *in vitro* kažejo, da bi lahko deloval tudi prek interakcije z receptorji S1P na živčnih celicah.

#### Farmakodinamični učinki

V 4-6 urah po prvem odmerku 0,5 mg fingolimoda se število limfocitov v periferni krvi zniža na približno 75 % izhodiščne vrednosti. Z nadaljevanjem vsakodnevne odmerjanja se število limfocitov znižuje še nadaljnja dva tedna in doseže najnižje število približno 500 celic/mikroliter ali približno 30 % izhodiščne vrednosti. Pri osemnajstih odstotkih bolnikov je najnižje število limfocitov najmanj enkrat doseglo vrednost pod 200 celic/mikroliter. Pri kroničnem vsakodnevem odmerjanju ostaja število limfocitov znižano. Večina limfocitov T in B praviloma potuje skozi limfatične organe in fingolimod deluje predvsem na te celice. Približno 15-20 % limfocitov T ima fenotip efektorskih spominskih celic, ki so pomembne za periferni imunski nadzor. Ta podskupina limfocitov praviloma ne potuje v limfatične organe, zato fingolimod nanjo ne deluje. V nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja s fingolimodom se pokaže zvišanje števila perifernih limfocitov, normalno število pa limfociti praviloma dosežejo v enem do dveh mesecih. Kronično odmerjanje fingolimoda povzroča blago znižanje števila nevtrofilcev na približno 80 % izhodiščne vrednosti. Na monocite fingolimod ne vpliva.

Na začetku zdravljenja fingolimod povzroča prehodno znižanje srčne frekvence in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Do največjega znižanja srčne frekvence pride v 6 urah po odmerjanju, pri čemer v prvem dnevu pride do 70 % negativnega kronotropnega učinka. Z nadaljevanjem uporabe se srčna frekvenca vrne na izhodiščno vrednost v enem mesecu. Znižano srčno frekvenco zaradi fingolimoda je mogoče uravnati s parenteralnimi odmerki atropina ali izoprenalina. Pokazalo se je, da ima tudi inhaliranje salmeterola zmeren pozitiven kronotropni učinek. Na začetku zdravljenja s fingolimodom pogosteje pride do prezgodnjih atrijskih kontrakcij, ne poveča pa se pogostnost atrijske fibrilacije/undulacije, ventrikularnih aritmij ali ektopičnih utripov. Zdravljenje s fingolimodom ne zmanjšuje minutnega volumna srca. Tudi na odziv srca na avtonomno živčevje, vključno z dnevnim nihanjem srčne frekvence in z odzivom na obremenitev, zdravljenje s fingolimodom ne vpliva.

Pri teh učinkih bi bil deloma lahko vpleten receptor 4 za sfingozin-1-fosfat (S1P<sub>4</sub>), ki pa med receptorji ni najpomembnejši za znižanje števila limfocitov (limfocitno deplecijo). Mehanizem delovanja v smislu bradikardije in vazokonstrikcije so proučevali tudi *in vitro* na budrah in na izolirani kunčji aorti in koronarni arteriji. Ugotovili so, da bi bradikardijo lahko posredovala predvsem aktivacija navznoter usmerjevalnega kalijevega kanalčka (*inward-rectifying potassium channel*, IKACH) ali z G-proteinom aktiviranega navznoter usmerjevalnega kalijevega kanalčka (*G-protein activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel*, GIRK), vazokonstrikcija pa bi bila lahko posredovana z Rho kinazo in mehanizmom, ki je odvisen od kalcija.

Zdravljenje z enkratnimi ali večkratnimi odmerki 0,5 in 1,25 mg fingolimoda v dveh tednih ne povzroča merljivega povečanja upora v dihalnih poteh, izmerjenega s FEV<sub>1</sub>, in forsiranim ekspiratornim pretokom (FEF) 25-75. Enkratni odmerki fingolimoda  $\geq 5$  mg (10-krat višji od priporočenega odmerka) pa so povezani z od odmerka odvisnim povečanjem upora v dihalnih poteh. Zdravljenje z večkratnimi odmerki 0,5, 1,25 mg ali 5 mg fingolimoda ne povzroči motenj oksigenacije oziroma desaturacije kisika med obremenitvijo ali povečane odzivnosti dihalnih poti na metaholin.

Osebe, ki se zdravijo s fingolimodom imajo normalen bronhodilatatorni odziv na inhalacijske agoniste adrenergičnih receptorjev beta.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost fingolimoda pri odraslih bolnikih z recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS) so dokazali v dveh študijah, v katerih so vrednotili odmerjanje 0,5 mg in 1,25 mg fingolimoda enkrat na dan. V obe študiji so vključili odrasle bolnike, ki so imeli v predhodnih 2 letih  $\geq 2$  zagona ali v predhodnem letu  $\geq 1$  zagon. Na razširjeni lestvici statusa invalidnosti (Expanded Disability Status Score - EDSS) so dosegli od 0 do 5,5 točk. Tretjo študijo, ki je bila usmerjena na enako populacijo odraslih bolnikov, so zaključili po registraciji zdravila Gilenya.

Študija D2301 (FREEDOMS) je bila 2-letna randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze III s 1272 bolniki (425 jih je prejelo odmerek 0,5 mg, 429 odmerek 1,25 mg, 418 pa placebo). Mediane vrednosti izhodiščnih lastnosti bolnikov so bile: starost 37 let, trajanje bolezni 6,7 let in povprečna ocena na lestvici EDSS 2,0. Rezultati so prikazani v preglednici 1. Pri nobenem od ciljev opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med odmerkoma 0,5 mg in 1,25 mg.

### **Preglednica 1 Študija D2301 (FREEDOMS): povzetek rezultatov**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>fingolimod<br/>0,5 mg</b> | <b>placebo</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>Klinični cilji opazovanja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                              |                |
| pogostnost zagonov, preračunana na eno leto (primarni cilj opazovanja)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,18**                       | 0,40           |
| odstotek bolnikov, ki po 24 mesecih niso imeli nobenega zagona                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 70 %**                       | 46 %           |
| delež bolnikov z napredovanjem invalidnosti, ugotovljenim po 3 mesecih †<br>razmerje tveganj (95-odstotni IZ)                                                                                                                                                                                                                                                   | 17 %<br>0,70 (0,52, 0,96)*   | 24 %           |
| <b>Cilji opazovanja pri slikanju z MR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                              |                |
| mediana števila novih ali povečanih lezij T2 v 24 mesecih                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,0 (2,5)**                  | 5,0 (9,8)      |
| mediana (povprečno) števila lezij po okrepitvi z gadolinijem (Gd) po 24 mesecih                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,0 (0,2)**                  | 0,0 (1,1)      |
| mediana odstotne spremembe prostornine možganov v 24 mesecih                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -0,7 (-0,8)**                | -1,0 (-1,3)    |
| † napredovanje invalidnosti, opredeljeno s poslabšanjem na lestvici EDSS za 1 točko, ugotovljeno po 3 mesecih<br>** $p < 0,001$ , * $p < 0,05$ v primerjavi s placebom<br>Vse analize kliničnih ciljev opazovanja temeljijo na podatkih bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat). V analize izvidov MR slikanja so vključeni za oceno primerni podatki. |                              |                |

Bolniki, ki so zaključili 24-mesečno osnovno študijo FREEDOMS, so lahko vstopili v podaljšanje študije (D2301E1) s slepim odmerjanjem (s prikrito višino odmerka), v katerem so prejeli fingolimod. Skupno je v študijo vstopilo 920 bolnikov (331 jih je nadaljevalo z odmerkom 0,5 mg, 289 z odmerkom 1,25 mg, 155 jih je prešlo z uporabe placeba na 0,5 mg fingolimoda in 145 jih je prešlo s placeba na odmerek 1,25 mg fingolimoda). Po 12 mesecih (po 36 mesecih zdravljenja) je v študiji še vedno sodelovalo 856 (93 %) bolnikov. Med 24. in 36. mesecem je bila pri bolnikih, ki so v glavni študiji prejeli odmerek 0,5 mg fingolimoda in nadaljevali s tem odmerkom, pogostnost zagonov, preračunana na eno leto, 0,17 (v osnovni študiji 0,21). Pri bolnikih, ki so prešli z uporabe placeba na odmerek 0,5 mg fingolimoda, je bila pogostnost zagonov, preračunana na eno leto, 0,22 (v osnovni študiji 0,42).

Rezultati so bili podobni v ponovitveni 2-letni randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III s fingolimodom pri 1083 bolnikih z recidivno remitentno multiplo sklerozo (358 jih je prejelo odmerek 0,5 mg, 370 odmerkov 1,25 mg, 355 pa placebo) (študija D2309; FREEDOMS 2). Mediane vrednosti izhodiščnih lastnosti bolnikov so bile: starost 41 let, trajanje bolezni 8,9 let in povprečna ocena na lestvici EDSS 2,5.

**Preglednica 2 Študija D2309 (FREEDOMS 2): povzetek rezultatov**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>fingolimod<br/>0,5 mg</b> | <b>placebo</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>Klinični cilji opazovanja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |                |
| pogostost zagonov, preračunana na eno leto (primarni cilj opazovanja)                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,21**                       | 0,40           |
| odstotek bolnikov, ki po 24 mesecih niso imeli nobenega zagona                                                                                                                                                                                                                                                                               | 71,5 %**                     | 52,7 %         |
| delež bolnikov z napredovanjem invalidnosti, ugotovljenim po 3 mesecih †<br>razmerje tveganj (95-odstotni IZ)                                                                                                                                                                                                                                | 25 %<br>0,83 (0,61, 1,12)    | 29 %           |
| <b>Cilji opazovanja pri slikanju z MR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              |                |
| mediana (povprečje) števila novih ali povečanih lezij T2 v 24 mesecih                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,0 (2,3)**                  | 4,0 (8,9)      |
| mediana (povprečje) števila lezij po okrepitvi z gadolinijem (Gd) po 24 mesecih                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,0 (0,4)**                  | 0,0 (1,2)      |
| mediana (povprečje) odstotne spremembe prostornine možganov v 24 mesecih                                                                                                                                                                                                                                                                     | -0,71 (-0,86)**              | -1,02 (-1,28)  |
| † napredovanje invalidnosti, opredeljeno s poslabšanjem na lestvici EDSS za 1 točko, ugotovljeno po 3 mesecih<br>** p<0,001 v primerjavi s placebom<br>Vse analize kliničnih ciljev opazovanja temeljijo na podatkih bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat). V analize izvidov MR slikanja so vključeni za oceno primerni podatki. |                              |                |

Študija D2302 (TRANSFORMS) je bila enoletna randomizirana, dvojno slepa, dvojno prikrita, aktivno kontrolirana (z interferonom beta-1a) študija faze III s 1280 bolniki (429 jih je prejelo odmerek 0,5 mg, 420 odmerkov 1,25 mg in 431 interferon beta-1a z intramuskularno injekcijo enkrat na teden 30 mikrogramov). Mediane vrednosti izhodiščnih lastnosti bolnikov so bile: starost 36 let, trajanje bolezni 5,9 let, ocena na lestvici EDSS 2,0. Rezultati študije so prikazani v preglednici 3. Pri nobenem od ciljev opazovanja ni bilo statistično značilnih razlik med odmerkoma 0,5 mg in 1,25 mg.

### Preglednica 3 Študija D2302 (TRANSFORMS): povzetek rezultatov

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b> fingolimod<br/>0,5 mg</b> | <b>interferon beta-<br/>1a, 30 µg</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Klinični cilji opazovanja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               |                                       |
| pogostost zagonov, preračunana na eno leto (primarni cilj opazovanja)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,16**                        | 0,33                                  |
| odstotek bolnikov, ki po 12 mesecih niso imeli nobenega zagona                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 83 %**                        | 71 %                                  |
| delež bolnikov z napredovanjem invalidnosti, ugotovljenim po 3 mesecih †<br>razmerje tveganj (95-odstotni IZ)                                                                                                                                                                                                                                                      | 6 %<br>0,71 (0,42, 1,21)      | 8 %                                   |
| <b>Cilji opazovanja pri slikanju z MR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                               |                                       |
| mediana števila novih ali povečanih lezij T2 v 12 mesecih                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,0 (1,7)*                    | 1,0 (2,6)                             |
| mediana števila lezij po okrepitvi z gadolinijem (Gd) po 12 mesecih                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,0 (0,2)**                   | 0,0 (0,5)                             |
| mediana odstotne spremembe prostornine možganov v 12 mesecih                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -0,2 (-0,3)**                 | -0,4 (-0,5)                           |
| † napredovanje invalidnosti, opredeljeno s poslabšanjem na lestvici EDSS za 1 točko, ugotovljeno po 3 mesecih<br>* p<0,01, ** p<0,001 v primerjavi z interferonom beta-1a<br>Vse analize kliničnih ciljev opazovanja temeljijo na podatkih bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat). V analize izvidov MR slikanja so vključeni za oceno primerni podatki. |                               |                                       |

Bolniki, ki so zaključili 12-mesečno osnovno študijo TRANSFORMS, so lahko vstopili v podaljšanje študije (D2302E1) s slepim odmerjanjem (s prikrito višino odmerka), v katerem so prejeli fingolimod. Skupno je v študijo vstopilo 1030 bolnikov, vendar 3 od teh bolnikov niso prejeli zdravila (356 jih je nadaljevalo z odmerkom 0,5 mg, 330 z odmerkom 1,25 mg, 167 jih je prešlo z uporabe interferona beta-1a na 0,5 mg fingolimoda in 174 z uporabe interferona beta-1a na 1,25 mg fingolimoda). Po 12 mesecih (po 24 mesecih zdravljenja) je v študiji še vedno sodelovalo 882 (86 %) bolnikov. Med 12. in 24. mesecem je bila pri bolnikih, ki so v glavni študiji prejeli odmerek 0,5 mg fingolimoda in nadaljevali s tem odmerkom, pogostnost zagonov, preračunana na eno leto, 0,20 (v osnovni študiji 0,19). Pri bolnikih, ki so prešli z uporabe interferona beta-1a na odmerek 0,5 mg fingolimoda, je bila pogostnost zagonov, preračunana na eno leto 0,33 (v osnovni študiji 0,48).

Združeni rezultati študij D2301 in D2302 so enotno in s statistično značilnostjo pokazali zmanjšanje na leto preračunane pogostnosti zagonov v primerjavi z uporabo primerjalnega zdravila oziroma placeba, in sicer v podskupinah po spolu, starosti, predhodnem zdravljenju multiple skleroze, aktivnosti bolezni in stopnji invalidnosti ob izhodišču.

Nadaljnje analize podatkov iz kliničnih študij so pokazale take učinke zdravljenja tudi pri podskupinah bolnikov z zelo aktivno recidivno-remitentno multiplo sklerozo.

#### Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost odmerjanja fingolimoda 0,25 mg ali 0,5 mg enkrat na dan (odmerek je bil določen na osnovi telesne mase in meritev izpostavljenosti zdravilu) so ugotavljali pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 10 do manj kot 18 let in so imeli recidivno-remitentno multiplo sklerozo.

Študija D2311 (PARADIGMS) je bila dvojno slepa, dvojno prikrita, aktivno kontrolirana študija s prilagodljivim trajanjem sodelovanja do 24 mesecev, vključevala pa je 215 bolnikov v starosti od 10 do manj kot 18 let (n=107 jih je prejelo fingolimod, 108 pa interferon beta-1a v odmerku 30 µg z intramuskularno injekcijo enkrat na teden).

Mediane vrednosti izhodiščnih lastnosti bolnikov so bile: starost 16 let, mediano trajanje bolezni 1,5 let, ocena na lestvici EDSS 1,5. Večina bolnikov je imela oceno stopnje razvoja po Tannerju 2 ali več (94,4 %) in telesno maso več kot 40 kg (95,3 %). Skupno je osnovni del študije s prejetjem študijskega zdravila zaključilo 180 (84 %) bolnikov (n=99 [92,5 %] jih je prejelo fingolimod, 81 [75 %] pa interferon beta-1a). Rezultati izidov zdravljenja so prikazani v preglednici 4.

#### Preglednica 4 Študija D2311 (PARADIGMS): povzetek rezultatov

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | fingolimod<br>0,25 mg ali 0,5 mg | interferon beta-1a<br>30 µg |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| <b>Klinični cilji opazovanja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N=107                            | N=107 <sup>#</sup>          |
| pogostost zagonov, preračunana na eno leto<br>(primarni cilj opazovanja)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,122**                          | 0,675                       |
| odstotek bolnikov, ki po 24 mesecih niso imeli<br>nobenega zagona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 85,7**                           | 38,8                        |
| <b>Cilji opazovanja pri slikanju z MR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                  |                             |
| na eno leto preračunana stopnja števila novih ali<br>povečanih lezij T2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n=106                            | n=102                       |
| prilagojeno povprečje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4,393**                          | 9,269                       |
| število lezij T1 po okrepitvi z gadolinijem na<br>posnetek do največ 24. meseca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n=106                            | n=101                       |
| prilagojeno povprečje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0,436**                          | 1,282                       |
| na eno leto preračunana stopnja atrofije možganov od<br>izhodišča do največ 24. meseca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n=96                             | n=89                        |
| povprečje po metodi najmanjših kvadratov                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -0,48*                           | -0,80                       |
| <sup>#</sup> En bolnik, ki je bil randomiziran na prejetje interferona beta-1a z intramuskularno injekcijo, ni mogel požirati dvojno prikrita zdravila in je prekinil sodelovanje v študiji. Podatki tega bolnika niso vključeni v set podatkov za celotno analizo in oceno varnosti ( <i>full analysis and safety set</i> ).<br><sup>*</sup> p<0,05, ** p<0,001 za primerjavo z uporabo interferona beta-1a<br>Vse analize kliničnih ciljev opazovanja temeljijo na setu podatkov za celotno analizo ( <i>full analysis set</i> ). |                                  |                             |

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične podatke so pridobivali pri zdravih odraslih prostovoljcih, pri odraslih bolnikih po presaditvi ledvic in pri odraslih bolnikih z multiplo sklerozo.

Farmakološko aktiven metabolit, ki je odgovoren za učinkovitost, je fingolimodijev fosfat.

### Absorpcija

Fingolimod se absorbira počasi ( $t_{max}$  je 12-16 ur) in obsežno ( $v \geq 85$  %). Navidezna absolutna peroralna biološka uporabnost je 93-odstotna (95-odstotni interval zaupanja: 79-111 %). Pri odmerjanju enkrat na dan pride do koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v 1 do 2 mesecih, koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa so približno 10-krat višje kot po prvem odmerku.

Uživanje hrane ne vpliva na  $C_{max}$  ali na izpostavljenost (AUC) fingolimodu.  $C_{max}$  fingolimodijevega fosfata je bila nekoliko znižana (za 34 %), njegova AUC pa se ni spremenila, zato je mogoče zdravilo Gilenya jemati ne glede na uživanje hrane (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Fingolimod se v veliki meri razporedi v eritrocite, in sicer z deležem 86 %. Krvne celice v manjši meri privzemajo fingolimodijev fosfat (<17 %). Fingolimod in fingolimodijev fosfat se v veliki meri vežeta na proteine (>99 %).

Fingolimod se obsežno porazdeli po tkivih v telesu z volumnom porazdelitve približno  $1200 \pm 260$  litrov. Študija na štirih zdravih prostovoljcih, ki so prejeli enkratni intravenski odmerek radioaktivno označenega analoga fingolimoda, je pokazala, da fingolimod prehaja v možgane. V študiji, opravljeni na 13-ih moških prostovoljcih z multiplo sklerozo, ki so prejeli 0,5 mg fingolimoda na dan, je bila povprečna vrednost fingolimoda (in fingolimodijevega fosfata) v semenski tekočini v stanju dinamičnega ravnovesja približno 10 000-krat nižja od peroralno zaužitega odmerka (0,5 mg).

### Biotransformacija

Pri ljudeh se fingolimod z reverzibilno stereoselektivno fosforilacijo pretvori v farmakološko aktivni S-enantiomer fingolimodijevega fosfata. Fingolimod se izloča z oksidativno biotransformacijo, ki jo katalizira pretežno izoencim CYP4F2 in verjetno ostali izoencimi, nato pa z degradacijo kot pri maščobnih kislinah na neaktivne metabolite. Opazili so tvorbo farmakološko neaktivnih nepolarnih ceramidnih analogov fingolimoda. Ugotovili so, da je glavni encim, ki sodeluje pri metabolizmu fingolimoda, bodisi CYP4F2, bodisi CYP3A4.

Po enem samem peroralnem odmerku s  $C^{14}$  označenega fingolimoda so najbolj pomembne s fingolimodom povezane sestavine v krvi, sodeč po njihovem deležu pri AUC po 34 dneh po odmerjanju v celoti radioaktivno označenih sestavin: sam fingolimod (23 %), fingolimodijev fosfat (10 %) in neaktivni metaboliti (M3 metabolit s karboksilno kislino (8 %), M29 ceramidni metabolit (9 %) in M30 ceramidni metabolit (7 %)).

### Izločanje

Očistek fingolimoda iz krvi je  $6,3 \pm 2,3$  l/h, povprečen navidezni končni razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) je 6-9 dni. V zadnji fazi izločanja se koncentraciji fingolimoda in fingolimodijevega fosfata znižujeta enako hitro, tako da imata spojini podobna razpolovna časa.

Po peroralnem odmerjanju se približno 81 % odmerka počasi izloča z urinom v obliki neaktivnih metabolitov. Fingolimod in fingolimodijev fosfat se ne izločata nespremenjena z urinom, sta pa glavni sestavini tistega dela odmerka, ki se izloči z blatom, pri čemer znaša količina vsake od njiju manj kot 2,5 % odmerka. Po 34 dneh je mogoče prestreči 89 % danega odmerka.

### Linearnost

Po večkratnih odmerkih 0,5 mg ali 1,25 mg enkrat dnevno se koncentraciji fingolimoda in fingolimodijevega fosfata zvišujeta na videz sorazmerno z višino odmerka.

### Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

#### *Spol, narodnost in okvara ledvic*

Farmakokinetične lastnosti fingolimoda in fingolimodijevega fosfata se ne razlikujejo med moškimi in ženskami, med bolniki različnega etničnega izvora ali pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A, B ali C) niso opazili sprememb  $C_{max}$  fingolimoda, AUC pa se je povečala za 12 %, 44 % oziroma 103 %. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) se je  $C_{max}$  fingolimodijevega fosfata znižala za 22 %, AUC pa se ni bistveno spremenila. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter farmakokinetike fingolimodijevega fosfata niso ocenjevali. Pri bolnikih z blago okvaro jeter ostane navidezni

razpolovni čas izločanja nespremenjen, pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter pa se podaljša za približno 50 %.

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) ne smejo uporabljati fingolimoda (glejte poglavje 4.3). Pri uvajanju fingolimoda bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

#### Starejša populacija

Obseg kliničnih izkušenj in farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je omejen. Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, je pri uporabi zdravila Gilenya potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

#### Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (starih 10 let ali več) se koncentracija fingolimodijevega fosfata zvišuje na videz sorazmerno z višino odmerka v odmernem okviru med 0,25 mg in 0,5 mg.

Pri odmerjanju 0,25 mg ali 0,5 mg fingolimoda na dan je koncentracija fingolimodijevega fosfata v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih (starih 10 let ali več) približno 25 % nižja kot koncentracija pri odraslih bolnikih, ki prejemajo fingolimod 0,5 mg enkrat na dan.

Za pediatrične bolnike, ki so stari manj kot 10 let, ni na voljo nobenih podatkov.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične varnostne lastnosti fingolimoda so ocenjevali pri miših, podganah, psih in opicah. V 2-letni študiji so bili pri odmerkih 0,15 mg/kg in več, kar predstavlja približno 4-kratnik sistemske izpostavljenosti (AUC) pri ljudeh pri odmerjanju 0,5 mg na dan najbolj pomembni tarčni organi pri več vrstah živali limfatični sistem (limfopenija in atrofija limfatičnega tkiva), pljuča (povečanje mase, hipertrofija gladkih mišic na stiku med bronhioli in alveoli) in srce (negativen kronotropni učinek, zvišanje krvnega tlaka, perivaskularne spremembe in degeneracija srčne mišice); samo pri podganah pa krvne žile (vaskulopatija).

V 2-letnem biološkem testiranju na podganah s peroralnimi odmerki fingolimoda do najvišjega odmerka, ki so ga živali še prenašale, in sicer 2,5 mg/kg, kar predstavlja 50-kratnik mejne vrednosti glede na sistemsko izpostavljenost (AUC) pri ljudeh pri odmerku 0,5 mg, niso opazili znakov karcinogenosti. V 2-letni študiji na miših pa so opazili povečano pogostnost malignega limfoma pri odmerkih 0,25 mg/kg in več, kar predstavlja približno 6-kratnik mejne vrednosti glede na sistemsko izpostavljenost (AUC) pri ljudeh pri odmerku 0,5 mg.

V študijah na živalih ni bil fingolimod niti mutagen niti klastogen.

Fingolimod do najvišjega testiranega odmerka (10 mg/kg), kar predstavlja približno 150-kratnik mejne vrednosti glede na sistemsko izpostavljenost (AUC) pri ljudeh pri odmerku 0,5 mg, ni vplival niti na število ali mobilnost semenčic niti na plodnost pri samcih in samicah podgan.

Fingolimod je pri podganah v odmerkih 0,1 mg/kg ali več deloval teratogeno. Pri takem odmerjanju je bila izpostavljenost zdravilu pri podganah približno tolikšna kot pri bolnikih, ki prejemajo terapevtski odmerek (0,5 mg). Med najbolj pogostimi visceralnimi malformacijami ploda sta bila persistenten arteriozni trunkus in defekt interventrikularnega septuma. Pri kuncih niso mogli v celoti oceniti teratogenega potenciala, vendar so pri odmerkih 1,5 mg/kg in več opazili večjo embriofetalno umrljivost, pri odmerkih 5 mg/kg pa zmanjšano število za življenje sposobnih plodov in zastoj rasti pri plodu. Pri takem odmerjanju je bila izpostavljenost zdravilu pri kuncih približno tolikšna kot pri bolnikih.

Pri podganah je bilo pri odmerkih, ki niso bili toksični za mater, v generaciji F1 zmanjšano preživetje mladičev po skotitvi, vendar zdravljenje s fingolimodom ni vplivalo na telesno maso, razvoj, vedenje in plodnost pri generaciji F1.

Fingolimod se je pri zdravljenih živalih med dojenjem izločal v mleko v koncentracijah, ki so bile 2-3-krat višje kot v plazmi doječih samic. Pri brejih kunčjih samicah so fingolimod in njegovi metaboliti prehajali preko placente.

#### Študije na mladičih živali

Rezultati dveh študij toksičnosti na podganih mladičih so pokazali blag vpliv na nevrovedenjski odziv, zakasnjeno spolno dozorevanje in zmanjšan imunski odziv na ponavljajoče dražljaje s hemocianinom morskega polža (*keyhole limpet haemocyanin*, KLH). Navedeni vplivi niso bili ocenjeni kot neželeni. Na splošno so bili z zdravljenjem povezani učinki fingolimoda na mladiče primerljivi z učinki, ki so jih opazali pri odraslih podganah pri podobnih odmernih ravneh, z izjemo sprememb mineralne kostne gostote in nevrovedenjskih motenj (zmanjšane reakcije zdrznjenja na slušni dražljaj), ki so jih pri mladičih živali opazali pri odmerjanju 1,5 mg/kg ali več, in odsotnosti hipertrofije gladkih mišic v pljučih pri podganih mladičih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Gilenya 0,25 mg trde kapsule

##### Vsebina kapsule

manitol  
hidroksipropilceluloza  
hidroksipropilbetadeks  
magnezijev stearat

##### Ovojnica kapsule

želatina  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

##### Tiskarsko črnilo

šelak (E904)  
črni železov oksid (E172)  
propilen glikol (E1520)  
koncentrirana raztopina amoniaka (E527)

#### Gilenya 0,5 mg trde kapsule

##### Vsebina kapsule:

manitol  
magnezijev stearat

##### Ovojnica kapsule:

želatina  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo:

šelak (E904)  
brezvodni etanol  
izopropil alkohol  
butilni alkohol  
propilen glikol (E1520)  
prečiščena voda  
koncentrirana raztopina amoniaka (E527)  
kalijev hidroksid  
črni železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
dimetikon

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

### Gilenya 0,25 mg trde kapsule

2 leti

### Gilenya 0,5 mg trde kapsule

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija vsebujejo 7 ali 28 trdih kapsul.

Perforirani deljivi pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s posemeznimi odmerki vsebujejo 7x 1 trdo kapsulo.

### Gilenya 0,5 mg trde kapsule

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija vsebujejo 7, 28 oziroma 98 trdih kapsul.

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija, ki vsebujejo 7 ali 98 trdih kapsul v zgibanki ali v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 84 (3 pakiranja po 28) trdih kapsul v zgibankah.

Perforirani deljivi pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s posameznimi odmerki vsebujejo 7x 1 trdo kapsulo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. marec 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 16. november 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. december 2024

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>