

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fingolimod STADA 0,5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trda želatinasta kapsula velikosti 13,53 mm z rumeno neprozorno kapico in belim neprozornim telesom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fingolimod STADA 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 s telesno težo > 40 kg:

- 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);
- bolniki s hitro razvijajočo se hudo recidivno remitentno multiplo sklerozo, opredeljeno z dvema ali več zagoni, ki bolnika onespobijo, v enem letu in z eno ali več lezijami, ki so pri magnetno resonančnem slikanju možganov vidne po okrepitevi 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 priporočeni odmerek fingolimoda 0,5 mg peroralno enkrat na dan.

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

- pri pediatričnih bolnikih s telesno maso > 40 kg: priporočeni odmerek je 0,5 mg peroralno enkrat na dan,
- pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg: Zdravilo Fingolimod STADA ni primerno. Na voljo so druga zdravila, ki vsebujejo nižji odmerek fingolimoda (kot so 0,25 mg kapsule).

Pri prehodu z odmerjanja 0,25 mg na 0,5 mg dnevno je ob začetku novega odmerjanja 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,
- več kot 7 dni v 3. in 4. tednu zdravljenja,
- več kot 2 tedna po prvem mesecu zdravljenja.

Če je prekinitve zdravljenja krajša od zgoraj navedenih, je treba z zdravljenjem nadaljevati z naslednjim odmerkom kot je načrtovano (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine

Starejši bolniki

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti je potrebno fingolimod uporabljati previdno pri bolnikih, starih 65 let ali več (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Fingolimoda v osnovnih študijah multiple skleroze niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic. Na podlagi študij klinične farmakologije prilagajanje odmerkov ni potrebno pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic.

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fingolimoda pri otrocih, mlajših od 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 Fingolimod STADA je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Kapsule je potrebno zaužiti nepoškodovane, brez odpiranja.

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).
- Hude aktivne okužbe, aktivne kronične okužbe (hepatitis, tuberkuloza).
- Aktivne maligne bolezni.
- Huda okvara jeter (Child-Pugh stopnje C).
- Bolniki, ki so imeli v preteklih 6 mesecih miokardni infarkt (MI), nestabilno angino pectoris, možgansko kap oziroma prehodni ishemični napad (TIA – *transient ischaemic attach*), 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 s hudimi srčnimi aritmijami, zaradi katerih potrebujejo zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia ali 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 izhodiščnim intervala QTc ≥ 500 msec (glejte poglavje 4.4).
- Med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Preobčutljivost na zdravilno 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 in je lahko 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 asimptomatske. Običajno zaradi njih ni bilo potrebno zdravljenje, izzvenele pa so v prvih 24 urah zdravljenja. Če je potrebno, je znižanje srčne frekvence, ki jo povzroči fingolimod, mogoče odpravljati s parenteralnimi odmerki atropina ali izoprenalina.

Vsem bolnikom je treba pred prejmom prvega odmerka fingolimoda 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 fingolimoda 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 frekvence. 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 ≥ 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 fingolimoda lahko spet pride do učinkov na srčno frekvenco in atrioventrikularno prevajanje, kar je odvisno od trajanja prekinitve in časa od začetka zdravljenja s fingolimodom. 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,
- več kot 7 dni v 3. in 4. tednu zdravljenja,
- 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.

Pri odraslih bolnikih, ki so prejemali 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 svetuje posvet s kardiologom.

Bolniki s sinuatrialnim blokom, anamnezo simptomatske bradikardije, ponavljajoče se 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 fingolimoda zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma ali znatno bradikardijo (glejte tudi poglavje 4.3). Pri takih bolnikih lahko pride do zdravljenja s fingolimodom 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 (npr. s kinidinom ali z dizopiramidom) ali razreda III (npr. z amiodaronom ali s sotalolom). Antiaritmike razredov Ia in III pri bolnikih z bradikardijo povezujejo s primeri torsades de pointes (glejte poglavje 4.3).

Izkušenj z uporabo fingolimoda 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 (npr. ivabradin, digoksin, zaviralce holinesteraze ali pilokarpin), je malo. Ker je uvedba fingolimoda povezana tudi z znižanjem srčne frekvence (glejte tudi poglavje 4.8 Bradiaritmija), 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 fingolimoda ne sme uvesti (glejte tudi poglavje 4.5). Pri teh bolnikih lahko pride do zdravljenja s fingolimodom v poštev samo v primeru, da pričakovane koristi presegajo potencialna tveganja. Če je pri bolniku predvideno zdravljenje s fingolimodom, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede zamenjave navedenih zdravil za druga zdravila, ki ne znižujejo srčne frekvence. Če zdravljenja z zdravili, ki znižujejo srčno frekvenco, ni mogoče ukiniti, se je treba s kardiologom posvetovati glede ustreznega spremljanja bolnika po prvem odmerjanju, priporočeno je 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 stacionarnem stanju v času, ko je bil še vedno prisoten negativni kronotropni učinek fingolimoda, zdravljenje s fingolimodom povzročilo podaljšanje intervala QTcI z zgornjo mejo 90 % $IZ \leq 13,0$ 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 opažali klinično pomembnega vpliva na podaljšanje intervala QTc, 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 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 poglavje 4.4 "Okužbe" in "Kožni tumorji" 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 s fingolimodom je treba pridobiti nedaven (kar pomeni iz obdobja zadnjih 6 mesecev oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja) izvid kompletne krvne slike (CBC - *complete blood count*). CBC 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 uvedbo zdravljenja s fingolimodom odložiti do ozdravitve.

Učinki fingolimoda 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 infektivnih 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 fingolimoda, 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 fingolimoda 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 s fingolimodom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje za prisotno okužbo.

Pred začetkom zdravljenja s fingolimodom 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 s fingolimodom (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 po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih kriptokoknega meningitisa (glivična okužba), ki se je v nekaterih primerih končal s smrtjo, in sicer po približno 2–3 letih zdravljenja, čeprav natančna povezava s trajanjem zdravljenja ni znana (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s simptomi in znaki, ki lahko pomenijo kriptokokni meningitis (npr. 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 (npr. posvet s specialistom infektologom).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom so pri zdravljenju s fingolimodom poročali o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (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. Primeri PML so se pojavljali po približno 2–3 letih samostojnega zdravljenja brez predhodne izpostavljenosti natalizumabu. Čeprav se zdi, da se ocenjeno tveganje s kumulativno izpostavljenostjo zdravilu sčasoma povečuje, natančna povezava s trajanjem zdravljenja ni znana. Primeri PML so se pojavljali tudi pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z natalizumabom, za katerega je znano, da je povezan s 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. Poleg tega je treba opozoriti, da 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. Znaki na MR posnetkih so lahko razvidni pred pojavljanjem kliničnih znakov oziroma simptomov. Zdravniki morajo biti med rednim MR slikanjem (v skladu z nacionalnimi in lokalnimi priporočili) pozorni na lezije, ki bi lahko bile znak PML. Pri bolnikih z oceno povečanega tveganja za PML je MR slikanja mogoče opravljati tudi v okviru intenzivnejšega 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 PML.

Okužba s humanim papiloma virusom

V okviru zdravljenja s fingolimodom po prihodu zdravila na trg so poročali o okužbah s humanim papiloma virusom (HPV), vključno s papilomi, displazijo, bradavicami in rakom, ki ga povzroča HPV. Zaradi imunosupresivnega delovanja fingolimoda je treba pred začetkom zdravljenja s fingolimodom razmisliti o cepljenju proti HPV 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 poročali o makularnem edemu 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 poroča 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 prekinitve zdravljenja s fingolimodom. 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, zdravljenih s fingolimodom, 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 3-kratnik 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 ga 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 fingolimoda. 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 s fingolimodom prekiniti. S spremljanjem jetrne funkcije je treba nadaljevati. Če se vrednosti v serumu normalizirajo (tudi če je odkrit drug vzrok jetrne disfunkcije), je mogoče fingolimod 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 fingolimoda, je pri uporabi fingolimoda pri bolnikih z anamnezo pomembne bolezni jeter potrebna previdnost.

Vpliv na krvni tlak

V klinične študije pred prihodom fingolimoda 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 fingolimod.

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 opažali rahlo od odmerka odvisno zmanjšanje vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna (FEV1) in difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (DLCO).

Navedeni vpliv so opažali že v 1. mesecu zdravljenja, kasneje je ostajal stabilen. Pri uporabi fingolimoda pri bolnikih s hudo boleznijo dihal, s pljučno fibrozo ali s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

V kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg so pri uporabi odmerka 0,5 mg poročali o redkih primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (glejte poglavje 4.8). Simptomi, o katerih so poročali, vključujejo hud glavobol z nenadnim začetkom, navzeo, bruhanje, spremenjeno duševno stanje, motnje vida in napade. Simptomi PRES 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 PRES je treba zdravljenje s fingolimodom prekiniti.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi zdravili

Pri bolnikih, ki so na jemanje fingolimoda prešli z zdravljenja s teriflunomidom, dimetil fumaratom ali alemtuzumabom, niso opravili nobenih študij za oceno učinkovitosti in varnosti fingolimoda. Pri prehajanju na fingolimod z zdravljenja z drugim zdravilom, ki spreminja potek bolezni, je treba upoštevati razpolovni čas 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 s fingolimodom je priporočljivo pregledati kompletno krvno sliko in se tako prepričati, da je učinek predhodnega zdravila na imunski sistem (citopenija) že izzvenel.

Zdravljenje s fingolimodom 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 CBC normalizira pred začetkom zdravljenja s fingolimodom.

Zaradi dolgega razpolovnega časa natalizumaba traja njegovo izločanje iz organizma običajno 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 fingolimoda 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 s fingolimodom, razen če koristi takega zdravljenja nedvomno presegajo tveganja pri posameznem bolniku.

Odločitev o dolgotrajni sočasni uporabi 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 fingolimod, so poročali o bazalnoceličnem karcinomu in drugih kožnih tumorjih, vključno z malignim melanomom, ploščatoceličnim karcinomom, Kaposijevim sarkomom in karcinomom 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 sumljive 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 UV-B sevanjem 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 zdravljenje 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 izobraževalnih gradivih).

Tumefaktivne spremembe

Po prihodu zdravila na trg 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 okviru uporabe zdravila po njegovem prihodu na trg so v redkih primerih opažali hudo poslabšanje bolezni pri nekaterih bolnikih, ki so prenehali uporabljati fingolimod. Tako poslabšanje so praviloma opažali 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 prekinitve zdravljenja s fingolimodom 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 'Prekinitve zdravljenja' spodaj).

Prekinitve zdravljenja

Pri odločitvi o prekinitvi zdravljenja s fingolimodom 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 lahko traja precej dlje. Uvedba drugih zdravil v tem obdobju pomeni sočasno

izpostavljenost fingolimodu. Pri uporabi imunosupresivov kmalu po prekinitvi jemanja fingolimoda lahko pride do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je pri tem potrebna previdnost.

Previdnost je tudi potrebna pri prenehanju zdravljenja s fingolimodom, saj obstaja tveganje za povratni učinek (glejte 'Ponovna aktivacija bolezni (povratni učinek) po prekinitvi uporabe fingolimoda' zgoraj). Če je prekinitiv zdravljenja s fingolimodom potrebna, je treba bolnike v tem obdobju spremljati za pojav 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 fingolimod, 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 fingolimoda pediatričnim bolnikom je treba zlasti paziti na naslednje:

- Pri prejemu prvega odmerka je treba upoštevati previdnostne ukrepe (glejte 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 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 'Pediatrična populacija' v poglavju 4.8).
- Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli fingolimod, so opažali izolirano blago zvišanje vrednosti bilirubina.
- Za pediatrične bolnike je priporočeno, da vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje opravijo pred začetkom zdravljenja s fingolimodom (glejte 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 s fingolimodom 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

finolimidom prišlo do znižanja srčne frekvence za dodatnih 15 %, medtem ko z diltiazemom do tega ne pride. Pri bolnikih, ki prejemajo 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 s finolimidom ne uvaja zaradi možnosti aditivnega delovanja na srčno frekvenco (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če je pri takem bolniku predvideno zdravljenje s finolimidom, 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 finolimoda, pri čemer je priporočeno spremljanje bolnika najmanj preko noči, če zdravila, ki znižuje srčno frekvenco, ni mogoče ukiniti.

Farmakokinetični vpliv drugih učinkovin na finolimid

Finolimid se metabolizira pretežno s CYP4F. V njegov metabolizem 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 finolimoda. Pri sočasni uporabi finolimoda in ketokonazola je prišlo do 1,7-kratnega povečanja izpostavljenosti finolimidu in finolimidijevemu 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 finolimoda 2 mg prišlo do zmanjšanja AUC finolimoda in njegovega metabolita za približno 40 %. V najmanj takem obsegu lahko zmanjšajo AUC finolimoda 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 finolimoda na druge učinkovine

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

Sočasna uporaba finolimoda in ciklosporina ni povzročila nobene spremembe glede izpostavljenosti ciklosporinu ali finolimidu. Finolimid zato po vsej verjetnosti ne vpliva na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati CYP3A4.

Sočasna uporaba finolimoda in peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela) ni povzročila nobene spremembe glede izpostavljenosti peroralnim kontraceptivom. S peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo progestogene, niso izvedli interakcijskih študij, vendar finolimid po vsej verjetnosti ne vpliva na izpostavljenost tem zdravilom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri ženskah

Uporaba finolimoda 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 resnem tveganju za plod. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 2 meseca po prekinitvi uporabe finolimoda, saj po prekinitvi zdravljenja traja približno 2 meseca, da se finolimid izloči iz telesa (glejte poglavje 4.4).

Specifični ukrepi so opisani tudi v izobraževalnem gradivu. Gre za ukrepe, ki jih je treba izvajati pred predpisovanjem finolimoda 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 po prihodu zdravila na trg mogoče sklepati, da je uporaba fingolimoda povezana z 2-kratnim povečanjem tveganja za pomembne prirojene nepravilnosti, če se fingolimod jemlje med nosečnostjo, v primerjavi s pogostnostjo teh nepravilnosti, ki jo opažajo v splošni populaciji (2–3 %; EUROCAT).

Najpogosteje 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 fingolimoda na potek poroda ni podatkov.

Rezultati študij na živalih so pokazali škodljive učinke 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 fingolimod (receptor za sfingozin-1-fosfat) vpleten v nastajanje žilja v času embriogeneze.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Fingolimod nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Vendar pa lahko na začetku zdravljenja občasno pride do omotičnosti ali zaspanosti. Ob uvedbi fingolimoda 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 %).

Tabelarni 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (ni

mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

zelo pogosti:	gripa sinusitis
pogosti:	okužba s herpesvirusom bronhitis kožni lišaj
občasni:	pljučnica
pogostnost neznana:	progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)** kriptokokne okužbe**

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

pogosti:	bazalnocelični karcinom
občasni:	maligni melanom****
redki:	limfom*** ploščatocelični karcinom****
zelo redki:	Kaposijev sarkom****
pogostnost neznana:	karcinom Merklvih celic***

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti:	limfopenija levkopenija
občasni:	trombocitopenija
pogostnost neznana:	avtoimunska hemolitična anemija*** periferni edem***

Bolezni imunskega sistema

pogostnost neznana:	preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, urtikarijo in angioedemom po začetku zdravljenja***
---------------------	--

Psihiatrične motnje

pogosti:	depresija
občasni:	depresivno razpoloženje

Bolezni živčevja

zelo pogosti:	glavobol
pogosti:	omotičnost migrena
občasni:	napad
redki:	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*
pogostnost neznana:	hudo poslabšanje bolezni po prekinitvi uporabe fingolimoda***

Očesne bolezni

pogosti:	zamegljen vid
občasni:	makularni edem

Srčne bolezni

pogosti:	bradikardija atrioventrikularni blok
zelo redki:	inverzija vala T***

Žilne bolezni

pogosti:	hipertenzija
----------	--------------

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

zelo pogosti: kašelj
pogosti: dispneja

Bolezni prebavil

zelo pogosti: diareja
občasni: navzea***

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogostnost neznana: akutna odpoved jeter***

Bolezni kože in podkožja

pogosti: ekcem
alopecija
srbenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

zelo pogosti: bolečine v hrbtu
pogosti: mialgija
artralgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenija

Preiskave

zelo pogosti: zvišane vrednosti jetrnih encimov (zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze in aspartat-aminotransferaze)
pogosti: zmanjšanje telesne mase***
zvišane vrednosti trigliceridov v krvi
občasni: znižano število nevtrofilcev

* Opredelitev kategorije pogostnosti je ocenjena na podlagi približno 10.000 izpostavljenih bolnikov v vseh kliničnih študijah.

** O PML in kriptokoknih okužbah (vključno s primeri kriptokoknega meningitisa) so poročali v okviru izkušenj po prihodu zdravila na trg (glejte poglavje 4.4).

*** Neželeni učinki zdravila iz spontanih poročil in literature.

**** 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.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V kliničnih študijah multiple skleroze je bila pri uporabi odmerka 0,5 mg skupna pogostnost okužb (65,1 %) podobna kot pri uporabi placeba, vendar so bile okužbe spodnjih dihal, zlasti bronhitis 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 okviru uporabe zdravila po njegovem prihodu na trg 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 po prihodu zdravila na trg so poročali o okužbah s humanim papiloma virusom (HPV), kar vključuje papilome, displazijo, bradavice in raka, ki ga povzroča HPV. 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 prekinitvi 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). Fingolimoda 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 2-kratno povečanje pogostnosti makularnega edema.

Bradikardija

Uvedba zdravljenja povzroči prehodno znižanje srčne frekvence in je lahko povezana tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah multiple skleroze so pri jemanju 0,5 mg fingolimoda 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 0,5 mg fingolimoda, so le redko opazili srčno frekvenco pod 40 utripov na minuto pri odraslih oziroma pod 50 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih. Povprečne 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 od 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) 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 po prihodu zdravila na trg 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 fingolimoda. Bolniki so spontano okrevali. Prevodne motnje, ki so jih opazili v obeh kliničnih preskušanjih in v obdobju po prihodu zdravila na trg, 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 po prihodu zdravila na trg je prišlo do posameznih primerov zapletov z zakasnjnim začetkom, ki so se pojavili v času 24 ur po prejemu prvega odmerka, vključno s prehodno asistolijo in

nepojasnjeno smrtjo. V navedenih primerih so bile vpletene tudi sočasna uporaba drugih zdravil in/ali že prej prisotne bolezni. Povezanost takih dogodkov s fingolimodom 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 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 času po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih hipertenzije, ki lahko zahtevajo zdravljenje z antihipertenzivom ali prekinitev zdravljenja s fingolimodom 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 fingolimod, 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 $\geq 3x$ ZMN (zgornjo mejo normalnih vrednosti), pri 1,8 % takih bolnikov pa je prišlo do tovrstnega zvišanja na $\geq 5x$ 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 $\geq 5x$ 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 nevrološkimi motnjami, kot so akutnemu diseminiranemu encefalomielitisu podobni dogodki.

Pri uporabi fingolimoda so v kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg poročali o primerih napadov, vključno z epileptičnim statusom.

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 s fingolimodom so opažali rahlo od odmerka odvisno zmanjšanje vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna (FEV1) 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 FEV1 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 okviru uporabe zdravila po njegovem prihodu na trg 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 okviru uporabe zdravila po njegovem prihodu na trg so poročali tudi o nekaj primerih T-celičnega

limfoma, vključno a primeri 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 (HPS – *haematophagocytic syndrome*) s smrtnim izidom. HFS 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 opazili pri odraslih bolnikih. So pa v tej študiji opazili 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 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 opazili blago izolirano 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 kateremkoli 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

spletna stran: 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. Fingolimod 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, s posameznimi poročili o pojavljanju prehodnega kompletnega atrioventrikularnega bloka, ki spontano izzveni (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če do prevelikega odmerjanja pride pri prvi izpostavljenosti fingolimodu, 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: L04AA27

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 18 % 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 frekvenca in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Do največjega znižanja srčne frekvenca 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 (S1P4), ki pa med receptorji ni najpomembnejši za znižanje števila limfocitov (limfocitno deplecijo). Mehanizem delovanja za bradikardijo in vazokonstrikcijo so proučevali tudi *in vitro* na morskih prašičkih in na izolirani kunčji aorti in koronarni arteriji. Ugotovili so, da bi bradikardijo lahko posredovala predvsem aktivacija navznoter usmerjevalnega kalijevega kanalčka ali z G-proteinom aktiviranega navznoter usmerjevalnega kalijevega kanalčka (IKACH/GIRK – *inward-rectifying potassium channel/G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel*), 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 FEV1, in forsiranim ekspiratornim pretokom (FEF) 25-75. Enkratni odmerki fingolimoda ≥ 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 ≥ 2 zagona ali v predhodnem letu ≥ 1 zagon. Na razširjeni lestvici statusa invalidnosti (EDSS - *Expanded Disability Status Score*) so dosegli od 0 do 5,5 točk. Tretjo študijo, ki je bila usmerjena na enako populacijo odraslih bolnikov, so zaključili po registraciji fingolimoda.

Študija D2301 (FREEDOMS) je bila 2-letna randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze III s 1.272 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): glavni rezultati

	fingolimod 0,5 mg	placebo
Klinični cilji		
pogostnost zagonov, preračunana na 1 leto (primarni cilj)	0,18 **	0,40
delež bolnikov, ki po 24 mesecih niso imeli nobenega zagona	70 % **	46 %
delež bolnikov s potrjenim napredovanjem invalidnosti, ugotovljenim po 3 mesecih [†]	17 %	24 %
razmerje tveganj (95 % IZ)	0,70 (0,52; 0,96) *	
Cilji pri slikanju z MR		
mediana števila novih ali povečanih lezij T2 v 24 mesecih	0,0 (2,5) **	5,0 (9,8)
mediana števila lezij po okrepitevi z 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
 ** p < 0,001; * p < 0,05 v primerjavi s placebom
 Vse analize kliničnih ciljev temeljijo na podatkih bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat). V analize 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, 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 ponovljeni 2-letni randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III s fingolimodom pri 1.083 bolnikih z recidivno remitentno multiplo sklerozo (358 jih je prejelo odmerek 0,5 mg, 370 odmerek 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): glavni rezultati

	fingolimod 0,5 mg	placebo
Klinični cilji		
pogostnost zagonov, preračunana na 1 leto (primarni cilj)	0,21 **	0,40
delež bolnikov, ki po 24 mesecih niso imeli nobenega zagona	71,5 % **	52,7 %
delež bolnikov s potrjenim napredovanjem invalidnosti, ugotovljenim po 3 mesecih †	25 %	29 %
razmerje tveganj (95 % IZ)	0,83 (0,61; 1,12)	
Cilji pri slikanju z MR		
mediana števila novih ali povečanih lezij T2 v 24 mesecih	0,0 (2,3) **	4,0 (8,9)
mediana števila lezij po okrepitvi z Gd po 24 mesecih	0,0 (0,4) **	0,0 (1,2)
mediana 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 ** p < 0,001 v primerjavi s placebom Vse analize kliničnih ciljev temeljijo na podatkih bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat). V analize 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 1.280 bolniki (429 jih je prejelo odmerek 0,5 mg, 420 odmerek 1,25 mg in 431 interferon beta-1a z intramuskularno injekcijo enkrat na teden 30 µg). Mediane vrednosti izhodiščnih lastnosti bolnikov so bile: starost 36 let, trajanje bolezni 5,9 let in 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): glavni rezultati

	fingolimod 0,5 mg	interferon beta-1a, 30 µg

Klinični cilji		
pogostnost zagonov, preračunana na 1 leto (primarni cilj)	0,16 **	0,33
delež bolnikov, ki po 12 mesecih niso imeli nobenega zagona	83 % **	71 %
delež bolnikov s potrjenim napredovanjem invalidnosti, ugotovljenim po 3 mesecih † razmerje tveganj (95 % IZ)	6 % 0,71 (0,42; 1,21)	8 %
Cilji pri slikanju z MR		
mediana števila novih ali povečanih lezij T2 v 12 mesecih	0,0 (1,7) *	1,0 (2,6)
mediana števila lezij po okrepitvi z 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 *p < 0,01; ** p < 0,001 v primerjavi z interferonom beta-1a Vse analize kliničnih ciljev temeljijo na podatkih bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat). V analize 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, v katerem so prejeli fingolimod. Skupno je v študijo vstopilo 1.030 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, starih od 10 do < 18 let, z 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 < 18 let (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 in 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 prejemanjem študijskega zdravila zaključilo 180 (84 %) bolnikov (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): glavni rezultati

	 fingolimod 0,25 mg ali 0,5 mg	 interferon beta-1a, 30 µg
Klinični cilji	n = 107	n = 107 [#]
pogostnost zagonov, preračunana na 1 leto (primarni cilj)	0,122**	0,675
delež bolnikov, ki po 24 mesecih niso imeli nobenega zagona	85,7**	38,8
Cilji pri slikanju z MR		
stopnja števila novih ali povečanih lezij T2, preračunana na 1 leto	n = 106	n = 102
prilagojeno povprečje	4,393**	9,269
število lezij T1 po okrepitvi z Gd na posnetek do 24. meseca	n = 105	n = 95
prilagojeno povprečje	0,436**	1,282
stopnja atrofije možganov od izhodišča do 24. meseca, preračunana na 1 leto	n = 96	n = 89
povprečje najmanjših kvadratov	-0,48*	-0,80
[#] En bolnik, ki je bil randomiziran za prejemanje interferona beta-1a z intramuskularno injekcijo, ni mogel požirati dvojno prikritega zdravila in je prekinil sodelovanje v študiji. Bolnik je bil izključen iz celotne analize in ocene varnosti. *p < 0,05; ** p < 0,001 v primerjavi z interferonom beta-1a Vse analize kliničnih ciljev temeljijo na setu podatkov za celotno analizo.		

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 ($\geq 85\%$). Navidezna absolutna peroralna biološka uporabnost je 93 % (95 % 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} fingolimodijskega fosfata je bila nekoliko znižana za 34 %, njegova AUC pa se ni spremenila, zato je mogoče fingolimod 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 1.200 ± 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 fingolimodijskega 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 ¹⁴C 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 fingolimoda 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 fingolimoda 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, 2,5 mg/kg, kar predstavlja 50-kratnik mejne vrednosti glede na sistemsko izpostavljenost (AUC) pri ljudeh pri odmerku 0,5 mg, niso opažali znakov karcinogenosti. V 2-letni študiji na miših pa so opažali 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 opažali 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. 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 podganjih mladičih so pokazali blag vpliv na nevrovedenjski odziv, zakasnjeno spolno dozorevanje in zmanjšan imunski odziv na ponavljajoče dražljaje s hemocianinom morskega polža (KLH - *keyhole limpet haemocyanin*). Navedeni vplivi niso bili ocenjeni kot neželeni. Na splošno so bili z zdravljenjem povezani učinki fingolimoda na mladiče primerljivi z učinki, ki so jih opažali 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 opažali pri odmerjanju 1,5 mg/kg ali več, in odsotnosti hipertrofije gladkih mišic v pljučih pri podganjih mladičih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
silicijev dioksid, koloidni brezvodni
magnezijev stearat

Rumena neprozorna kapica

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

Belo neprozorno telo

titanov dioksid (E171)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija, ki vsebujejo 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100 trdih kapsul.
Deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz PVC/PVDC/aluminija, ki vsebujejo 7 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 98 x 1, 100 x 1 trdih kapsul.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/20/02762/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.11.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 4. 2021