

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек е предмет на дополнителен мониторинг. Ова ќе Ви овозможи брзо идентификување на нови безбедносни информации. Здравствените работници е потребно да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции.

Видете го делот 4.8 за тоа како да ги пријавите несаканите реакции.

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

GILENYA 0.5 mg, тврди капсули.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 0.5 mg финголимод (како хидрохлорид).

За целосна листа на ексципиентите, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврди капсули.

Капсули од 16 mm со светло жолто непроѕирно капаче и бело непроѕирно тело на капсулата; на капачето со црно мастило е испрнтано "FTY 0.5 mg" а на телото со жолто мастило се испрнтани две попречни бразди.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Gilenya е индицирана како монотерапија за третман на возрасни пациенти со високо активна релапсна ремитентна мултипла склероза и тоа:

- Пациенти со висока активна болест и покрај целосен и соодветен циклус на третман барем со една модифицирачка терапија на болеста (за исклучоци и за информации за периоди на терапевтско испирање видете делови 4.4 и 5.1)

или

- Пациенти со брзо прогредирачка тешка релапсна ремитентна мултипла склероза дефинирана како појава на 2 или повеќе онеспособувачки релапси во текот на 1 година и 1 или повеќе Гадолиnum-зголемувачки лезии на кранијалната MRI или како сигнификантен пораст на T2 лезиите споредено со неодамнешни направени MRI.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот треба започне и да се одвива под надзор на доктор специјалист, искусен во терапија на пациенти со мултипла склероза.

Дозирање

Препорачана перорална доза од лекот Gilenya е една капсула од 0.5 mg, еднаш на ден. Gilenya може да се зема со или без храна.

Пациентот треба да се следи на почеток од терапијата и во случај кога терапијата е прекината:

- со времетраење од 1 или повеќе дена во текот на првите 2 недели од третманот;
- подолго од 7 дена во текот на 3-тата и 4-тата недела од третманот;
- подолго од 2 недели по еден месец терапија.

Доколку терапијата се прекине на пократок временски период од спомнатиот може да се продолжи со примена на наредната доза според вообичаениот режим на дозирање (видете дел 4.4).

Посебни популации

Постара популација

Во одсуство на доволно податоци за безбедност и ефикасност од употреба Gilenya треба внимателно да се применува кај пациентите на возраст над 65 години (видете дел 5.2).

Бубрежно оштетување

Gilenya не била испитувана кај пациенти со бубрежно оштетување во пивот студии на мултиплекс склероза. Податоците од клиничките фармаколошки студии укажуваат дека нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со слабо до тешко ренално оштетување.

Хепатално оштетување

Gilenya не смее да се применува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh класа C) (видете дел 4.3). Иако нема потреба од прилагодување на дозата при започнување на третманот кај пациенти со слабо до умерено хепатално оштетување треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост (видете дел 4.4 и 5.2).

Пациенти со дијабетес

Не се изведени студии со примена на Gilenya кај пациенти со МС и дијабетес мелитус. Gilenya треба да се употребува со внимателност кај оваа група на пациенти лекот заради потенцијалниот пораст на ризикот од појава на макуларен едем (видете дел 4.4 и 4.8). Кај овие пациенти потребни се редовни офталмолошки прегледи со цел откривање на макуларен едем.

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба на Gilenya кај деца на возраст од 0-18 години. Достапните податоци се наведени во дел 5.2 но врз основа на овие податоци не може да се дадат препораки за дозирање кај педијатриската популација на пациенти.

4.3 Контраиндикации

Утврден синдром на имунодефициенција.

Пациенти со зголемен ризик од појава на опортунистички инфекции вклучително имунокомпромитирани пациенти (вклучувајќи ги оние кои се на имunosупресивна терапија или оние кои се имунокомпромитирани од претходни третмани).

Тешки активни инфекции, активни хронични инфекции (хепатитис, туберкулоза).

Познати активни малигни болести

Тешко хепатално нарушување (Child-Pugh class C).

Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Брадиаритмија

Почетокот на лекувањето со Gilenya резултира со може да дојде до транзиторно намалување на срцевата фреквенција и одложување на атрио-вентрикуланата спроводливост, вклучително и изолирана појава на транзиторен АВ блок кој спонтано се повлекува (видете дел 4.8 и 5.1).

Забавувањето на срцевата работа започнува во првиот час по апликација на првата доза и го достигнува максимумот во текот на 6 часа. Овој ефект, (иако послабо изразен перзистира во текот на следните денови и обично се повлекува за време на следните недели. При континуирана апликација срцевата фреквенција се нормализира (односно се враќа на почетната вредност) во текот на 1 месец иако кај некои од пациентите срцевата фреквенција може да не се врати на почетната вредност до крајот на првиот месец. Нарушувањата во спроводливоста типично се транзиторни и асимптоматски, обично не наложуваат потреба од прекин на третманот и се повлекуваат во текот на првите 24 часа терапија. Доколку е потребно за третман на брадикардијата може парентерално да се аплицира атропин или изопреналин.

Пред почеток со терапијата и 6 часа по апликација на првата доза Gilenya на сите пациенти треба да им се направи ЕКГ и да им се измери крвниот притисок. Во овој период сите пациенти треба да се следат за појава на знаци и симптоми на брадикардија (секој час да се мери пулсот и крвниот притисок); се препорачува да им се прави и континуиран ЕКГ мониторинг во временски интервал од 6 часа.

Во случај на појава на брадикардија треба да се примени соодветна терапија а пациентот внимателно да се следи до повлекување на симптомите. Ако при апликација на првата доза Gilenya е потребна фармаколошка интервенција пациентот треба да е под 24 часовен медицински надзор во здравствена установа и внимателно да се следи и при апликација на втората доза од лекот.

Доколку срцевата фреквенција е најбавна во шестиот час по апликација на првата доза (што би можело да укажува дека сеуште не е достигнат максималниот негативен хронотропен ефект) пациентот треба да се следи уште најмалку 2 часа односно до повторно зголемување на срцевата фреквенција. Дополнително, доколку по 6 часа срцевата фреквенција е <45 bpm или на ЕКГ се забележи нов АВ блок од втор или повисок степен или QTC интервалот е ≥ 500 msec се препорачува пациентот да е под продолжен мониторинг (најмалку во текот на ноќта) до нормализирање на овие наоди. Ако во било кое време кај пациентот се јави АВ блок од трет степен тој треба да е под континуиран продолжен мониторинг (најмалку во текот на ноќта).

Кај пациенти третирани со fingolimod многу ретко пријавени се случаи на Т-бран инверзија. Во случај на Т-бран инверзијам, лекарот кој го пропишал лекот треба да биде сигурен дека не постојат поврзани знаци или симптоми на исхемија на миокардот. Ако се сомнева на миокардна исхемија, се препорачува да се консултира кардиолог.

Gilenya не треба да се применува кај пациенти со АВ блок од втор степен Mobitz тип II, АВ блок од повисок степен, пациенти со синус синдром или со сино-атријале блок, историја на симптоматска брадикардија или рекурентна синкопа или кај пациенти со пролонгација на QT интервалот ($QTc > 470$ msec (жени) или > 450 msec (мажи) заради ризикот од појава на сериозно нарушување на ритамот. Пациентите со позната исхемична срцева болест (вклучително ангина пекторис), цереброваскуларна болест, историја на миокардијален инфаркт, конгестивна срцева инсуфициенција, историја на срцев застој, неконтролирана хипертензија или тешка "sleep" апнеа тешко ја поднесуваат појавата на сигнификантна брадикардија и не треба да го примаат лекот. Кај овие пациенти Gilenya може да се применува само доколку очекуваната корист го надминува потенцијалниот ризик од терапијата. Доколку докторот се одлучи да го примени лекот пред почеток на третманот треба да се побара стручно мислење од кардиолог за да се одреди најсоодветниот начин на следење на пациентот; на почеток од терапијата се препорачува продолжен мониторинг (најмалку во текот на ноќта)(видете дел 4.5).

Не се изведени студии со примена на Gilenya кај пациенти со аритмија за која е потребна терапија со класа Ia (на пр. кинидин, дизопирамид) или класа III (на пр. амиодарон, соталол) антиаритмици. Примената на класа Ia и класа III антиаритмици кај пациенти со брадикардија е асоцирана со појава на torsades de pointes. Почетокот на употреба на Gilenya е асоциран со појава на брадикардија и заради тоа Gilenya не треба да се употребува конкомитантно со овие лекови.

Постојат ограничени податоци за примена на лекот Gilenya кај пациенти кои истовремено се на терапија со бета блокатори, блокатори на калциумови канали (како верапамил или дилтиазем) или други супстанции кои ја успоруваат срцевата работа (на пр. ивабрадин, дигоксин, антихолинергични лекови или пилокарпин). Почетокот на третманот со Gilenya е асоциран со забавување на срцевата фреквенција (видете дел 4.8 Брадиаритмија) и кокомитантната употреба на овие лекови и Gilenya може да резултира со изразена брадикардија и срцев блок. Заради потенцијалниот ризик од адитивен ефект врз срцевата фреквенција со примена на Gilenya не треба да се почнува кај пациенти кои се на терапија со спомнатите лекови (видете дел 4.5). Кај овие пациенти лекот Gilenya може да се применува само доколку очекуваната корист од третманот го надминува потенцијалниот ризик. Доколку се размислува за примена на Gilenya претходно треба да се побара мислење од кардиолог околу префрлање на терапија со агенси кои не ја намалуваат срцевата фреквенција. Доколку не може да се запре со употреба на третманот кој ја забавува срцевата работа треба да се побара совет од кардиолог за соодветен мониторинг при примена на првата доза особено за продолжен прекунокен мониторинг на пациентот (видете дел 4.5).

Ефектите врз срцевата фреквенција и атриовентрикуларната спроводливост може повторно да се јават при повторно воведување на терапијата со Gilenya (ова зависи од времетраењето на прекилот на третманот и времето поминато од почеток на употреба на Gilenya).

Пациентот треба да се следи на почеток од терапијата и во случај кога терапијата е прекината:

- со времетраење од 1 или повеќе дена во текот на првите 2 недели од третманот;
- подолго од 7 дена во текот на 3-тата и 4-тата недела од третманот;
- подолго од 2 недели по еден месец терапија.

Доколку терапијата се прекине на пократок временски период од спомнатиот може да се продолжи со примена на наредната доза според вообичаениот режим на дозирање.

QT интервал

За време на студиите за QT интервалот дозите од 1.25 mg или 2.5 mg финголимод при “steady state” (кога негативниот хронотропен ефект на финголимод бил сеуште присутен) резултирале со пролонгација на QTcI со горна граница од 90% CI ≤ 13.0 ms. Не била регистрирана поврзаност помеѓу дозата или експозицијата на финголимод и пролонгацијата на QTcI. Третманот со финголимод не бил асоциран со козистентен пораст на инциденцата на промена на горните граници на QTcI (апсолутна или промена во однос на почетната вредност).

Не е позната клиничката сигнификантност на овие резултати. За време на клиничките студии за мултипла склероза не бил утврден клинички релевантен ефект врз пролонгацијата на QTc-интервалот но пациентите со присутни фактори на ризик за QT-пролонгација не биле вклучени во испитувањето.

Кај пациентите со присутни релевантни фактори на ризик (како хипокалиемија конгенитална QT пролонгација) треба да се избегнува примена на лекови кои може да го продолжат QT интервалот.

Инфекции

Фармакодинамскиот ефект на лекот Gilenya опфаќа дозно-зависна редукција на бројот на периферни лимфоцити до 20-30% од почетната вредност. Овој ефект се должи на реверзибилно секвестрирање на лимфоцитите од лимфното ткиво (видете дел 5.1).

Пред почеток на терапијата со Gilenya треба да е достапен резултат од неодамнешна анализа (не постара од 6 месеци) на вкупниот број на крвни клетки (complete blood count-CBC). Проценка на CBC се препорачува да се прави и периодично за време на терапијата со Gilenya, во третиот месец од терапијата и најмалку еднаш годишно во текот на третманот како и во случај при појава на знаци и симптоми на инфекција.

Доколку апсолутниот број на лимфоцити падне под $0.2 \times 10^9 / L$ третманот со Gilenya треба да се прекине до подобрување на состојбата бидејќи за време на клиничките студии третманот со финголимод бил прекинат кај пациентите со апсолутен број на лимфоцити $< 0.2 \times 10^9 / L$.

Кај пациентите со тешка активна инфекција додека се присутни симптомите на инфекција не треба да се почнува со примена на Gilenya.

Пред почеток со терапија со Gilenya на пациентите со историја на варичела или оние кои не се вакцинирани против варичела зостер вирус (VZV) треба да им се направат анализи за одредување на антитела против VZV. Пред да се започне со терапијата треба да се размисли за вакцинирање на пациентите кои немаат присутни антитела против VZV (види дел 4.8): Почетокот на третманот со Gilenya да се одложи 1 месец со цел да се постигне целосен ефект од вакцинирањето.

Ефектот кој Gilenya го има врз имуниот систем може да резултира со зголемен ризик од инфекции, вклучувајќи опортунистички инфекции (видете дел 4.8). Кај пациентите кај кои се јавиле симптоми на инфекција за време на третманот треба да се превземат чекори за поставување на дијагноза и да се примени соодветна терапија. Пациентите треба да се советуваат да ги пријават суспектните симптоми на инфекција на докторот кој го води лекувањето.

Доколку пациентот развие знаци на тешка инфекција терапијата со Gilenya треба привремено да се прекине а пред повторно воведување на лекот треба да се направи проценка на “cost-benefit” односот.

Пост-маркетиншки беа забележани случаи на криптококен менингит (габична инфекција), приближно после 2-3 години лекување, иако точна поврзаност со времетраењето на лекувањето не е позната (види дел 4.8). На пациентите со симптоми и знаци на криптококен менингит (на пример главоболка придружена со ментални промени како конфузија, халуцинации и/или промена на личноста) мора веднаш да им се направи дијагностичка евалуација. Доколку криптококен менингит е дијагностициран,

мора да се прекине терапијата со финголимод и да се даде соодветна терапија. Потребна е мултидисциплинарна консултација (на пример специјалист инфектолог), доколку е оправдана повторна терапија со финголимод.

По одобрување за ставање на лекот во промет е забележана прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML) при лекување со финголимод (види дел 4.8). PML е опортунистичка инфекција која е предизвикана од вирусот John Cunningham (JVC) и може да биде смртоносна или пак да доведе до последици како тешка онеспособеност. Случаи на PML се појавиле по 2-3 години од лекувањето со монотерапија без претходно изложување на натализумаб, иако директна поврзаност со должината на лекувањето не е позната. Дополнителни случаи на PML се појавиле кај пациенти кои претходно биле лекувани со натализумаб, за кој е позната поврзаност со PML. PML може да се јави само во присуство на JVC инфекција. Ако се направи тестирање за JVC, треба да се има во предвид дека влијанието на лимфопенијата на точноста на анти-JVC антитела испитување не е испитувано кај пациенти кои биле на финголимод терапија. Исто така, треба да се напомене дека негативен анти-JVC антитела не ја исклучува можноста на последователна JCV инфекција. Пред започнување на третманот со финголимод, потребна е основна MRI снимка (обично во рок од 3 месеци), како референца. За време на рутинска MRI (во согласност со националните и локалните препораки), лекарите треба да обрнат внимание на PML укажувачки лезии. MRI може да се смета како дел од зголемената претпазливост кај пациенти кај кои има зголемен ризик од PML. Доколку постои сомневање за PML, MRI треба да се направи веднаш за дијагностички цели и третманот со финголимод треба да биде суспендиран се додека можноста за PML се исклучи.

Елиминацијата на финголимод и по прекинет на терапијата продолжува во текот на наредните 2 месеца, затоа треба да се следи појавата на инфекција и во текот на овој период. Финголимод продолжува да се елиминира и до два месеци по прекин на терапијата и пациентот треба да се следи за појава на знаци и симптоми на инфекција до 2 месеци по прекин со терапијата.

Макуларен едем

Кај 0.5% од пациентите кои примале 0.5 mg финголимод била пријавена појава на макуларен едем со или без присутни визуелни симптоми. Овој ефект најчесто се јавува за време на првите 3-4 месеци од третманот (видете дел 4.8). По почеток на терапијата се препорачува на секои 3-4 месеци да се прави офталмолошки преглед. Доколку во било кое време од третманот кај пациентот се јави нарушување на видот треба да се направи испитување на очниот фундус и макулата.

Пациентите со историја на увеитис и пациентите со дијабетес мелитус се изложени на повисок ризик од појава на макуларен едем (видете дел 4.8). Не се изведени студии со примена на Gilenya кај пациенти со MC и дијабетес мелитус. На пациентите со MC и дијабетес мелитус или историја на увеитис се препорачува да им се направи офталмолошка проценка пред почеток со третманот како и периодично следење за време на терапијата со Gilenya.

Не е испитан ефектот од продолжување со примена на Gilenya кај пациенти со макуларен едем. Доколку кај пациентот се јави макуларен едем се препорачува да се прекине со употреба на лекот. При донесување на одлука дали да се продолжи со примена на Gilenya по повлекување на макуларниот едем треба да се земе во предвид користа наспроти потенцијалниот ризик од третманот за секој пациент индивидуално.

Хепатална функција

Золемени хепатални ензими, особено аланин аминотрансминаза (ALT) но и гама глутамилтрансфераза (GGT) и аспартат трансминаза (AST), забележани кај пациенти со мултипла склероза лекувани со Gilenya. Кај 8% од пациентите кои примале 0.5 mg финголимод наспроти 1.9% од пациентите кои примале плацебо за време на клиничките студии бил регистриран пораст на хепаталните трансминази од $\geq 3 \times \text{ULN}$. Кај 1.8% од пациентите кои примале финголимод и 0.9% од пациентите кои примале плацебо бил регистриран пораст од $5 \times \text{ULN}$.

При пораст на хепаталните трансминази $\geq 5 \times \text{ULN}$ за време на клиничките испитувања терапијата со финголимод била прекината. Кај некои од пациентите при повторно воведување на лекот дошло до повторен пораст на хепаталните трансминази што укажува на асоцираност со употребата на финголимод. За време на клиничките студии елевација на трансминазите била забележана во бил кој период од терапијата со најголем број на случаи пријавени во првите 12 месеци терапија.

Концентрацијата на трансаминазите се нормализирала во текот на 2 месеци по прекин на употребата на финголимод.

Не се изведени испитувања со примена на Gilenya кај пациенти со претходно постоечко тешко хепатално оштетување (Child Pugh класа C) и лекот не треба да се применува кај овие пациенти (видете дел 4.3).

Заради имunosупресивниот ефект на финголимод почетокот на третманот треба да се одложи кај пациентите со активен вирусен хепатитис.

Пред почеток на терапијата со Gilenya треба да се направат анализи за проценка на нивото на трансаминази и билирубин. Кај пациентите со одсутни клинички симптоми нивото на хепатални трансаминази треба да се следи во Месец 1, 3, 6, 9 и 12 (од третманот) како и периодично во текот на терапијата. Доколку нивото на хепатални трансаминази се зголеми над $5 \times \text{ULN}$ се препорачува да се прават почести проверки на пациентот вклучително и анализи на нивото на серумски билирубин и алкална фосфатаза. При чести наоди на вредност над $5 \times \text{ULN}$ терапијата со финголимод треба да се прекине и смее повторно да се воведе само по нормализирање на вредностите на хепаталните трансаминази.

На пациентите кои ќе развијат симптоми на хепатално нарушување како наузеа со непозната етиологија, повраќање, абдоминална болка, слабост, анорексија или жолтица и/или темна боја на урината треба да им се провери статусот на хепатални ензими и доколку се потврди дијагноза на сигнификантно хепатално оштетување (на пр. ниво на хепатални трансаминази над $5 \times \text{ULN}$ и/или пораст на серумскиот билирубин) терапијата со Gilenya треба да се прекине. Одлуката дали ќе се продолжи со повторна употреба на лекот ќе зависи од присуството на друга причина за хепатална дисфункција и од користа од продолжување со третманот наспроти ризикот од повторна појава на хепатална дисфункција.

Нема податоци кои докажуваат дека пациентите со постоечка хепатална болест за време на третманот со Gilenya се изложени на повисок ризик од појава на променети (зголемени) наоди на хепаталните функционални тестови; и покрај тоа, при употреба на лекот Gilenya кај пациенти со историја на сигнификантна хепатална болест треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост.

Влијание на серолошките анализи

Финголимод го намалува бројот на лимфоцити во периферната крв преку редистрибуција во секундарните лимфни органи. Кај пациентите кои се на терапија со Gilenya бројот на лимфоцити во периферната крв не може да се употребува за проценка на лимфоцитните подгрупи. При изведување на лабораториски анализи кои вклучуваат циркулирачки моноклеари потребен е поголем волумен на крв заради редукцијата на бројот на циркулирачки лимфоцити.

Ефекти врз крвниот притисок

Пациентите со неконтролирана хипертензија биле исклучени од клиничките студии пред пуштање на лекот во промет. Се препорачува Gilenya внимателно да се применува кај пациенти со неконтролирана хипертензија.

За време на клиничките студии спроведени кај пациенти со МС употребата на 0.5 mg довела до среден пораст на систолниот крвен притисок од 3 mmHg и на дијастолниот од 1 mmHg. Овие промени прв пат биле забележани околу 1 месец по почеток со третманот и перзистирале во текот на терапијата. За време на две годишната плацебо-контролирана студија хипертензија била пријавена кај 6.5% од пациентите кои примале 0.5 mg финголимод и кај 3.3% од пациентите од плацебо групата. За време на третманот со Gilenya се препорачува крвниот притисок внимателно да се мониторира.

Ефекти врз респираторниот систем

За време на третманот со Gilenya било забележано минорно дозно-зависно намалување на вредностите за форсираниот експираторен волумен (FEV1) и дифузиониот капацитет за јаглерод монооксид (DLCO). Овие промени се јавиле во текот на првиот месец од третманот и останале стабилни во текот на терапијата. GILENYA треба внимателно да се употребува кај пациенти со тешко респираторно нарушување, белодробна фиброза и хронична обструктивна белодробна болест (видете дел 4.8).

Синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатија

Во клиничките испитувања и пост-маркетиншки ретки случаи на синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатија (PRES) се пријавени при доза од 0,5 mg (види дел 4.8). Пријавените симптоми вклучуваат ненадејна појава на тешка главоболка, гадење, повраќање, променет ментален статус, визуелни нарушувања и напад. Симптомите на PRES обично се реверзибилни, но може да поминат во исхемичен мозочен удар или церебрална хеморагија. Одложувањето на дијагнозата и третманот може да доведе до трајни невролошки секвели. Доколку постои сомневање за PRES, треба да се прекине терапијата со Gilenya.

Претходно лекување со имunosупресивни или имуномодулаторни лекови

Не постојат студии со кои се испитувала безбедноста на Gilenya при префрлање на пациенти од терифлуномид, диметил фумарат или алектумаб на терапија со Gilenya. Кога се префрлаат пациенти од една терапија на Gilenya, мора да се разгледа и полуживотот и механизмот на дејството на другата терапија со цел да се избегне адитивниот имун ефект додека во исто време се минимизира ризикот од реактивација на болеста. CBC се препорачува пред да се започне терапија со Gilenya за да се осигура дека се решени имунолошки ефекти на претходната терапија (т.е. цитопенија).

Лекувањето со Gilenya генерално може да се започне веднаш по прекинувањето на интерферон или глатирамер ацетат.

За диметил фумарат, периодот на одмивање треба да биде доволен за CBC да се опорави пред да се започне терапија со Gilenya.

Поради долгиот полуживот на натулизумаб, елиминацијата обично трае 2 до 3 месеци по прекин на терапијата. Терифлуномид исто така бавно се елиминира од плазмата. Без да се забрза процесот на елиминација, клиренсот на плазма на терифлуномид може да трае од неколку месеци до две години. Се препорачува постапка на забрзана елиминација како што е дефинирано во збирниот извештај за особините на лекот за терифлуномид, во спротивно периодот на испирање не треба да биде помал од 3,5 месеци. Потребна е внимателност кај потенцијални истовремени имунолошките ефекти кога пациентите се префрлаат од натулизумаб или терифлуномид на Gilenya.

Алектумаб има големи и продолжени имunosупресивни ефекти. Бидејќи времетраењето на овие ефекти не е познато, започнување на третманот со Gilenya по алектумаб не се препорачува освен ако користа од ваквиот третман јасно ги надминува ризиците за секој пациент.

Одлуката да се користи продолжена истовремена терапија со кортикостероиди треба да се превземе по внимателно разгледување.

Ко-администрација со потентни индуктори на CYP450

При ко-администрација на финголимод со потентни индуктори на CYP450 треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост. Не се препорачува истовремена употреба со кантарион. (видете дел 4.5).

Базоцелуларен карцином

Базоцелуларен карцином (БСС) е пријавен кај пациенти кои примале Gilenya (видете дел 4.8). Потребно е внимателно да се следи појавата на кожните лезии, и се препорачува испитувањето на кожата на почетокот на лекувањето, потоа барем по една година, а потоа најмалку еднаш годишно, во зависност од клиничката одлука. Пациентот треба да се упати на дерматолог ако му се детектираат сомнителни лезии.

Прекин на третманот

Во случај на прекин на употреба на Gilenya потребно е да поминат 6 недели за да се исчисти лекот од циркулацијата (видете дел 5.2). Бројот на лимфоцити постепено се нормализира околу 1-2 месеци по прекин со терапијата (видете дел 5.1). Употребата на други лекови во овој временски период ќе резултира со конкомитантна изложеност со финголимод. Примената на имunosупресиви набрзо по прекин со третманот со Gilenya може да доведе до адитивен несакаан ефект врз имуниот систем и заради тоа се препорачува да се превземат мерки на претпазливост.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Терапија со анти-неопластични лекови, имуносупресиви или имуномодулаторни лекови

Анти-неопластичните лекови, имуносупресивите или имуномодулаторните лекови не треба да се употребуваат истовремено со Gilenya заради ризикот од адитивен ефект врз имуниот систем (видете дел 4.3 и 4.4).

При префрлање на пациентот од долготрајна терапија со лекови кои делуваат врз имуниот систем како натализумаб или митоксантрон се препорачува да се превземат мерки на претпазливост (видете дел 4.4). За време на клиничките студии кај пациенти со МС конкомитантната краткотрајна употреба на кортикостероиди за третман на релапсите не била асоцирана со зголемена стапка на инфекции.

Вакцинирање

Ефикасноста на вакцините може да е намалена за време на и до два месеци по прекин на терапијата со Gilenya. Треба да се избегнува употребата на живи атенуирани вакцини заради потенцијалниот ризик од појава на инфекции (видете делови 4.4 и 4.8).

Лекови кои доведуваат до брадикардија

Не се изведени студии со комбинирана употреба на финголимод со атенолол и дилтиазем. За време на студиите за интеракција со употреба на финголимод и атенолол кај здрави доброволци, на почеток од терапијата со финголимод била забележана дополнителна редукција од 15% на срцевата фреквенција; овој ефект не бил забележан при комбинирана употреба на финголимод и дилтиазем.

Со употреба на Gilenya не треба да се почнува кај пациенти кои се на терапија со бета блокатори или други супстанции кои ја успоруваат срцевата работа како антиаритмици од класа Ia и класа III, блокатори на калциумови канали (како верапамил или дилтиазем), ивабрадин, дигоксин, антихолинергични лекови или пилокарпин заради потенцијалниот адитивен негативен хронотропен ефект (видете дел 4.4 и 4.8).

Доколку кај овие пациенти се донесе одлука за примена на лекот Gilenya пред почеток на третманот треба да се побара стручно мислење од кардиолог за да се одреди најсоодветниот начин на префрлање на лекови кои не доведуваат до брадикардија а доколку тоа не е возможно - за следењето на пациентот; на почеток од терапијата се препорачува продолжен мониторинг, најмалку во текот на ноќта.

Фармакокинетски ефекти на други лекови врз финголимод

Финголимод се метаболизира доминантно преку CYP4F2. Другите ензими, како CYP3A4 исто така може да учествуваат во метаболизирање на лекот (осбено при силна индукција на CYP3A4). Ко-администрацијата на финголимод и кетоконазол резултирала со 1.7-кратен пораст на експозицијата на финголимод и финголимод фосфат (AUC) како последица на инхибиција на CYP 4F2. При истовремена употреба на супстанции кои може да го инхибираат CYP3A4 (како инхиботеаза, азолни антифунгални лекови, некои макролиди како кларитромицин или телитромицин) се препорачува посебно внимание.

Ко-администрацијата на карбамазепин 600 mg, два пати на ден при “steady state” и единечна доза на на финголимод 2 mg ги намали AUC на финголимод и неговиот метаболит за околу 40%. Останатите силни CYP3A4 индуцери како рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, ефавиренз и кантарион може да имаат најмалку сличен ефект врз AUC на финголимод и неговиот метаболит. При ко-администрација на овие лекови и финголимод се препорачува зголемена претпазливост. Не се препорачува истовремена апликација со кантарион (видете дел 4.4).

Фармакокинетски ефекти на финголимод врз други супстанции

Не е веројатно финголимод да стапи во интеракција со супстанции кои се елиминираат претежно преку ензимите на CYP450 или преку супстратите на главните транспортни протеини.

Ко-администрацијата на финголимод и циклоспорин не резултирала со промени во изложеноста на циклоспорин и финголимод. Не се очекува финголимод да ја промени фармакокинетиката на лековите кои се супстрати на CYP3A4. Потентните инхибитори на транспортните протеини не се очекува да влијаат врз диспозицијата на финголимод.

Ко-администрацијата на финголимод и перорални контрацептивни лекови (етинилестрадиол и левоноргестрел) не резултирала со промени во експозицијата на оралниот контрацептив. Не се изведени

студии за интеракција со примена на орални контрацептиви кои содржеле други прогестагени но не се очекува финголимод да влијае врз нивната експозиција.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Жени со репродуктивен потенцијал/Контрацепција кај жени

Пред почеток на третманот кај жени во репродуктивна возраст потребно е да се обезбеди негативен тест на бременост и потребно е да се осигура советување за можноста за сериозен ризик за плодот и за потребата од користење на соодветна контрацепција за време на третманот со Gilenya. По прекин на терапијата потребни се два месеци за елиминација на финголимод од организмот (видете дел 4.4), во овој период перзистира ризикот за плодот и треба да се продолжи со употреба на соодветна контрацепција.

Бременост

За време на третманот пациентката не треба да забремени и мора да превземе мерки за контрацепција. Доколку пациентката остане бремена се препорачува да се прекине со терапијата.

Податоците од студиите изведени кај животни покажаа репродуктивна токсичност, вклучително губиток на плодот и дефекти на органите особено перзистентен тункус артериозус и дефекти на ветрикуларниот септум (видете дел 5.3). Познато е дека рецепторот врз кој делува финголимод (сфингозин 1-фосфатниот рецептор) е вклучен во васкуларизацијата за време на ембриогенезата. Достапни се ограничени податоци од примена на финголимод кај трудници. Нема податоци за употребата на овој лек кај бремени жени.

Не постојат податоци за ефектите на финголимод на трудовите и породувањето.

Доење

Финголимод се излачува во млекото на животни за време на лактацијата (видете дел 5.3). Заради потенцијалниот ризик од појава на сериозни несакани ефекти кај доенчето за време на третманот со Gilenya доењето е контраиндицирано.

Плодност

Податоците од предклиничките студии не укажуваат дека третманот со финголимод е асоциран со намалување на плодноста (видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Gilenya нема или има незначително влијание врз способноста за управување со возило или ракување со машини.

Повремено при почеток на третманот со Gilenya може да се јави вртоглавица или зашеметеност. При воведување на терапијата се препорачува 6 часовно следење на пациентите (видете дел 4.4 Брадиаритмија).

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на Gilenya произлегува од две плацебо-контролирани фаза III студии и една фаза III активно-контролирана клиничка студија кај пациенти со со релапсна-повторувачка мултипла склероза. Вклучени биле 2,431 испитанци (кои примале 0.5 mg или 1.25 mg Gilenya).

Студијата D2301 (FREEDOMS) беше 2 годишна плацебо-контролирана клиничка студија спроведена кај 854 пациенти кои примале финголимод (плацебо:418). Студијата D2309 (FREEDOMS II) беше 2 годишна плацебо контролирана клиничка студија со 728 пациенти со мултипла склероза третирани со финголимод (плацебо: 355). Најсериозни несакани ефекти регистрирани при употреба на Gilenya 0.5 mg за време на овие студии биле инфекција, макуларен едем и транзитoren атриовентрикуларен блок на почеток од терапијата. Најчесто пријавени несакани ефекти (инциденца на јавување $\geq 10\%$) за време на третманот со Gilenya 0.5 mg биле: инфлуенца, синуситис, главоболка, дијареа, болка во грбот, пораст на хепаталните ензими и кашлица. Најчесто пријавено несакано дејство кое било причина за прекин на

третманот со Gilenya било зголемување на нивото на ALT (2.2%). Несаканите ефекти регистрирани за време на студијата D2302 (TRANSFORMS), едногодишна студија со вклучени 849 пациенти кои примале финголимод (со употреба на интерферон бета-1a за споредба) воглавно биле слични со плацебо-контролираните студии, земајќи ја во предвид и разликата во времетраењето на студиите. Подолу се неведени несаканите дејства пријавени кај пациентите кои примале Gilenya 0.5 mg за време на студиите D2301 (FREEDOMS) и D2309 (FREEDOMS II). Според фреквенцијата на јавување несаканите ефекти се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); не толку често ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$), непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Табеларен приказ на несакани ефекти

Инфекции и инфестации	Многу често Често Не толку често Не познато**	Инфекција со вирус на инфлуенца, синуситис Херпес инфекција, бронхитис, тинеа верзиколор Пневмонија Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML) Криптококни инфекции
Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)	Често Ретко** Не познато***	Базалноцелуларен карцином Лимфом Капосиев сарком
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Често Не толку често Не познато***;	Лимфопенија, леукопенија Тромбоцитопенија Периферен едем
Нарушување на имуниот систем	Не познато***	Реакции на хиперсензитивност, вклучувајќи осип, уртикарија и ангиоедем по започнување на терапијата
Психијатриски нарушувања	Често Не току често	Депресија Депресивно расположение
Нарушувања на нервниот систем	Многу често Често Ретко*	Главоболка Вртоглавица, мигрена Синдром на постериор реверзибилна енцефалопатија (PRES)
Нарушувања на окоото	Често Не толку често	Заматен вид Макуларн едем
Нарушувања на срцето	Често Многу ретко***	Брадикардија, атриовентрикуларен блок Инверзија на Т-бранот
Васкуларни нарушувања	Често	Хипертензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Многу често често	Кашилица Диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	Многу често Не толку често***	Дијареа Мачнина
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Често	Екзем, алопесија, пруритус
Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво	Многу често	Болка во грбот
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација Лабораториски анализи	Често Многу често Често Не толку	Астенија Зголемено ниво на хепатални ензими (покачен ALT, Гама-глутамил трансфераза, аспартат трансаминаза) зголемени триглицериди Намален број на неутрофили

*не е пријавено во студии FREEDOMS, FREEDOMS II и TRANSFORMS. Фреквенциите се засновани на податоците добиени со примена на 10,000 пациенти со финголимод во сите клинички испитувања .
 ** Пост-маркетиншки беа пријавени PML и криптококни инфекции, вклучувајќи случаи на криптококен менингит (видете дел 4.4).

***Несакани реакции на лекот од спонтани пријави и литература

Опис на селектираните несакани ефекти

Инфекции

За време на клиничките студии за мултипла склероза вкупна инциденца на појава на инфекции (65.1%) при доза од 0.5mg беше слична споредено со плацебо. Кај пациентите кои примале Gilenya била забележана почеста појава на долно респираторни инфекции особено бронхитис а поретко пневмонија. При употреба на дозата од 0.5 mg биле пријавени и неколку случаи на дисеминирана херпес инфекција од кои некои имале фатален исход.

Пријавени се неколку случаи на дисеминирана херпес инфекција, вклучувајќи смртоносни случаи, дури и при дози од 0.5mg.

Пост-маркетиншки се пријавени случаи на инфекции со опортунистички патогени, како вирусни (на пример, вирусот варицела зостер [VZV], John Cunningham вирус [JVC] кој предизвикува прогресивна Мултифокална Леукоенцефалопатија, херпес симплекс вирус [XCV]), габични инфекции (на пр. *Cryptococcus*, вклучувајќи криптококен менингитис) или бактериски (на пример, нетипична микобактерија) (види дел 4.4).

Макуларен едем

За време на клиничките студии за МС макуларен едем се јавил кај 0.5% од пациентите кои ја примале препорачаната доза од 0.5 mg и кај 1.1% од пациентите кои примале повисока доза од 1.25 mg. Поголемиот број од случаите биле пријавени во текот на првите 3-4 месеци од третманот. Кај некои од пациентите дошло до заматување или до намалување на видот додека пак останатите биле без симптоми а дијагнозата им била поставена за време на рутинските офталмолошки прегледи. Со прекин на третманот со Gilenya се подобриле или спонтано се повлекле симптомите на макуларен едем. Не е проценет ризикот од повторна појава на ова несакано дејство при повторно воведување на лекот.

Инциденцата на појава на макуларен едем била повисока кај пациентите со историја на увеитис (17% од пациентите со историја на увеитис наспроти 0.6% од пациентите кои немале увеитис во минатото). Не се изведени студии со примена на Gilenya кај МС пациенти со дијабетес мелитус, болест која е асоцирана со повисок ризик од појава на макуларен едем (видете дел 4.4). Во клиничките студии со ренални трансплантирани пациенти (меѓу кои биле вклучени пациенти со дијабетес) третманот со 2.5 mg и 5 mg финголимод резултирал со двократно зголемување на инциденцата на појава на макуларен едем.

Брадиаритмија

Почетокот на терапијата со Gilenya доведува до транзиторно намалување на срцевата фреквенција и може да е асоциран со одложување на атриовентрикуларната спроводливост. За време на клиничките студии за МС максимално успорување на срцевата фреквенција било забележано 6 часа по почеток со терапијата а при апликација на 0.5 mg од лекот успорувањето на срцевата фреквенција изнесувало 12-13 удари во минута. Кај пациентите кои примале доза од 0.5 mg ретко била забележана срцева фреквенција под 40 bpm (удари во минута). При хронична употреба на лекот, пулсот се вратил на почетната вредност (вредноста пред почеток со терапија) во период од околу 1 месец. Брадикардијата обично била асимптоматска но кај некои од пациентите се јавиле слаби до умерени симптоми вклучително хипотензија, вртоглавица, слабост и/или палпитации кои се повлекле во текот на првите 24 часа по почеток со терапијата (видете дел 4.4 и 5.1).

Во клиничките студии за мултипла склероза атриовентрикуларен блок од прв степен (продонгиран PR интервал на EKG) по почеток на третманот со Gilenya бил забележан кај 4.7%, 2.8% и 1.6% од пациентите кои употребувале финголимод 0.5 mg, интрамускулен интерферон бета-1a и плацебо, соодветно. Атриовентрикуларен блок од втор степен се јавил кај помалку од 0.2% од пациентите на терапија со Gilenya 0.5 mg. По пуштање на лекот во промет за време на шест часовното следење на

пациентите по почеток на третманот со Gilenya биле пријавени изолирани случаи на транзиторен комплетен АВ блок кој спонтано се повлекол.

Нарушувањата во спроводливоста регистрирани за време на клиничките студии и по пуштање на лекот во промет типично биле транзиторни, асимптоматски и се повлекле во текот на првите 24 часа по почеток со терапијата. Кај повеќето од пациентите немало потреба од медицинска интервенција но еден пациент на терапија со Gilenya 0.5 mg примил изопреналин за третман на асимптоматски антриовентрикуларен блок од втор степен Mobitz I тип.

По пуштање на лекот во промет во текот на првите 24 часа по апликација на првата доза биле пријавени изолирани случаи на одложени несакани ефекти вклучително транзиторни асистоли и смрт со необјаснета етиологија. Овие случаи најчесто биле асоцирани со конкомитантна употреба на други лекови и/или со ко-морбидитет. Не е докажана причинска поврзаност со употребата на Gilenya.

Крвен притисок

За време на клиничките студии спроведени кај пациенти со МС употребата на 0.5 mg Gilenya довела до среден пораст на систолниот крвен притисок од 3 mmHg и на дијастолниот од 1 mmHg. Овие промени прв пат биле забележани околу 1 месец по почеток со третманот и перзистирале во текот на терапијата. Хипертензија била пријавена кај 6.5% од пациентите кои примале финголимод 0.5 mg и кај 3.3% од пациентите на плацебо. По пуштање на лекот во промет во првиот месец од почеток на терапијата како и на првиот ден од третманот биле пријавени случаи на хипертензија за која бил потребен третман со антихипертензивни лекови или прекин на Gilenya (видете дел 4.4 Ефекти врз крвниот притисок).

Хепатална функција

За време на клиничките студии кај 8% и 1.8% од пациентите кои примале 0.5 mg Gilenya бил регистриран пораст на хепаталните трансаминази од $\geq 3 \times \text{ULN}$ и $\geq 5 \times \text{ULN}$, соодветно. По повторно воведување на лекот кај некои пациенти повторно се дошло до пораст на хепаталните трансаминази што укажува на каузална поврзаност со лекот.

За време на клиничките студии елевација на трансаминазите била забележана во текот на било кое време од третманот но најголемиот број на случаи биле пријавени во текот на првите 12 месеци. Нивото на серумски трансаминази се нормализирало околу 2 месеци по прекин на терапијата. Кај мал број на пациенти ($n=10$ на 1.25 mg, $n=2$ на 0.5 mg) со пораст на трансаминазите од $\geq 5 \times \text{ULN}$ кои продолжиле да го примаат лекот Gilenya нивото на ензимите се нормализирало во период од околу 5 месеци (видете дел 4.4 Хепатална функција).

Нарушувања на нервниот систем

Кај пациентите кои примале високи дози финголимод (1.25 mg или 5 mg) за време на клиничките студии ретко биле пријавени нарушувања на нервниот систем вклучително исхемичен и хеморагичен инсулт, синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатија и атипични невролошки нарушувања како акутен дисеминиран енцефаломиелитис (ADEM).

Васкуларни нарушувања

Пријавени се ретки случаи на периферна оклузивна артериска болест кај пациенти кои примале високи дози на финголимод (1.25 mg).

Респираторен систем

За време на третманот со Gilenya биле забележани минорни дозно-зависни редукции на вредностите за форсираниот експираторен волумен (FEV1) и дифузиониот капацитет за јаглерод монооксид (DLCO). Овие промени прва пат се јавиле во Месец 1 и останале стабилни во текот на терапијата. Во Месец 24 било регистрирано намалување на предвидениот FEV1 во однос на почетната вредност за 2.7% во финголимод 0.5 mg групата и 1.20% во плацебо групата; оваа разлика се корегирала по прекин на третманот. Во Месец 24 редукциите за DLCO биле 3.3% во финголимод 0.5 mg групата и 2.7% во плацебо групата.

Лимфоми

За време на клиничките студии и по пуштање на лекот во промет биле пријавени случаи на различни лимфоми вклучително и фатален случај на лимфом на Б клетки кај пациент позитивен за Епштајн Бар

Вирус. За време на клиничките студии била регистрирана повисока инциденца на појава на лимфоми (на Б и Т клетки) споредено со општата популација.

Хемофагоцитоза

Кај пациентите третирани со финголимд многу реко се пријавени случаи на хемофагоцитичен синдром (HPS) со фатален исход. HPS е состојба која ретко се јавува и е асоцирана со присуство на инфекција, со имunosупресија и различни автоимунни нарушувања.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Единечните дози за 80 пати повисоки од препорачаната доза (0.5 mg) биле добро поднесувани кај здрави доброволци. Кај 5 од 6 испитаници примената на доза од 40 mg резултирала со слабо стегане во градите или чувство на нелагодност кои клинички соодвествувале со реактивност на малите дишни патишта.

На почеток од третманот финголимод може да предизвика брадикардија. Забавувањето на срцевата работа започнува во првиот час по апликација на првата доза и го достигнува максимумот во текот на 6 часа. Овој ефект (иако послабо изразен) перзистира во текот на наредниот период и обично се повлекува во текот на следните денови терапија (видете детално во дел 4.4). Пријавени се случаи на забавена атриовентрикуларна спроводливост и изолирани случаи на транзитoren целосен АВ блок кој спонтано се повлекува (видете дел 4.4 и 4.8).

Во случај на предозирање при првата апликација на лекот Gilenya од големо значење е пациентот да е под континуиран ЕКГ мониторинг а секој час (најмалку во текот на првите 6 часа) да му се мери пулсот и крвниот притисок (видете дел 4.4).

Дополнително, доколку по 6 часа срцевата фреквенција е <45 bpm или на ЕКГ се забележи нов АВ блок од втор или повисок степен или QTC интервалот е ≥ 500 msec се препорачува пациентот да е под продолжен мониторинг (најмалку во текот на ноќта) до нормализирање на овие наоди. Ако во било кое време кај пациентот се јави АВ блок од терт степен тој треба да е под континуиран продолжен мониторинг вклучувајќи и мониторинг во текот на ноќта.

Финголимод не се одстранува од организмот со дијализа или плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Селективни имunosупресивни лекови. АТС код L04AA27.

Механизам на дејство

Финголимод е модулатор на сфингозин 1-фосфат рецепторот. Финголимод се метаболизира од ензимот сфингозин киназа до активниот метаболит финголимод фосфат. Финголимод фосфат, во мали, наномолекуларни концентрации се врзува за сфингозин 1-фосфат рецепторот (S1P) кој се наоѓа на лимфоцитите и целосно ја преминува хемато-енцефалната бариера за да се врзе за S1P рецепторот локализиран на невроните од централниот нервен систем. Делувајќи како функционален антагонист на S1P, финголимод фосфат ја блокира способноста на лимфоцитите да мигрираат надвор од лимфните јазли што резултира примарно со редистрибуција (а не деплеција) на лимфоцитите. Студиите со животните покажаа дека оваа редистрибуција ја редуцира инфилтрацијата на патогени лимфоцити, вклучувајќи ги и Th17 клетките, во централниот нервен систем, каде што тие се инволвираат во инфламаторниот процес и оштетувањето на нервното ткиво.

Податоците од студиите изведени кај животни и ин витро студиите покажуваат дека финголимод можеби делува и преку интеракција со S1P рецепторите на нервните клетки.

Фармакодинамиски ефекти

Во период од 4-6 часа по апликација на првата доза финголимод 0.5 mg бројот на лимфоцити во периферната крв се намалува за околу 75% од почетната вредност. Со континуирано дневно дозирање во текот на две недели бројот на лимфоцити продолжува да се намалува и достигнува минимална вредност од 500 клетки/microL или на околу 30% од почетната вредност. Осумнаесет проценти од пациентите во најмалку една прилика достигнале број на лимфоцити под 200 клетки/microL. Со хронично дневно дозирање се одржува низок број на лимфоцити. Поголемиот дел од Т и В лимфоцитите редовно циркулираат низ лимфното ткиво и овие клетки се најмногу афектирани од финголимод. Околу 15-20% од Т лимфоцитите се со фенотип мемориски клетки и имаат важна улога во периферниот имун одговор. Овие лимфоцити не циркулираат низ органите на лимфоидното ткиво и не се зафатени од ефектот на финголимод. Неколку дена по прекин на третманот со GILENYA доаѓа до забележителен пораст на бројот на периферни лимфоцити а броот на лимфоцити се нормализира во период од 1-2 месеци по прекин со терапијата. Хроничната употреба на финголимод доведува до слабо намалување на бројот на неутрофили до околу 80% од почетната вредност. Финголимод не делува врз моноцитите.

На почеток од третманот финголимод доведува до транзитрна брадикардија и намалена атриовентрикуларна спроводливост (видете дел 4.4 и 4.8). Максимално забавување на пулсот се јавува во првите 6 часа по дозирање со лекот а 70% од негативниот хронотропен ефект се достигнува во текот на првиот ден. Со континуирана употреба срцевата фреквенција се враќа на почетната вредност во текот на еден месец. Забавувањето на срцевата фреквенција предизвикано од финголимод може да се корегира со парентерална апликација на исопреналин или атропин. Докажано е дека инхалаторниот салметерол исто така има умерен позитивен хронотропен ефект. На почеток од терапијата со финголимод забележан е пораст на прераните атријални контракции но нема зголемена стапка на атријална фибрилација/флатер или вентрикуларни аритмии или ектопија. Третманот со финголимод не е асоциран со намалување на срцевата ежекција. Финголимод не влијае врз одговорот на срцето на автономниот нервен систем, вклучително и дневните варијации на срцева фреквенција и реакцијата при физички напор.

Употребата на единечни или мултипли дози од 0.5 mg и 1.25 mg финголимод во текот на две недели не била асоцирана со детектабилен пораст на отпорот во дишните патишта мерено според FEV1 и стапката на форсиран експираторен проток (FEF) 25-75. Апликацијата на единечни дози финголимод ≥ 5 mg (10 пати над препорачаната доза) доведува до дозно-зависен пораст на отпорот во дишните патишта. Употребата на мултипли дози од 0.5 mg, 1.25 mg или 5 mg финголимод не била асоцирана со нарушена оксигенација или десатурација со кислород во услови на физички напор ниту пак со зголемена реактивност на дишните патишта при провокација со метахолин. Лицата кои примале финголимод имале нормален бронходилататорен одговор на инхалаторни бета-агонисти.

Клиничка ефикасност и безбедност

Биле изведени две студии за проценка на ефикасноста од употреба на финголимод 0.5 mg и 1.25 mg, еднаш на ден кај пациенти со релапс-ремитентна мултипла склероза (RRMS). Во двете студии биле вклучени пациенти кои имале ≥ 2 релапси во претходните 2 години или ≥ 1 релапс во претходната година. Резултат на проширениот статус за инвалидитет (expanded disability status score-EDSS) бил помеѓу 0 и 5.5. По одобрувањето на употребата на Gilenya кај истите пациенти беше спроведен атрета студија.

Студијата D2301 (FREEDOMS) била 2 годишна, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана клиничка студија од фаза III спроведена кај 1272 пациенти (n=425 на 0.5mg, 429 на 1.25 mg и 418 на плацебо). Средните вредности на основните почетни карактеристики биле: возраст од 37 години, времетраење на болеста од 6.7 години и EDSS резултат од 2.0. Резултатите од студијата се прикажани во Табела 1. Не била регистрирана сигнификантна разлика помеѓу употребата на доза од 0.5 mg и 1.25 mg во однос на крајните точки.

Табела 1: Студија D2301 (FREEDOMS): Главни резултати

	Финголимод 0.5 mg	Плацебо
Клинички крајни параметри		
Годишна стапка на релапси (примарна крајна точка)	0.18*	0.40
Процент на пациенти кои останале без појава на релапси во текот на 24 месеци	70%**	46%
Пропорционалност со потврдена 3-месечна прогресија на инвалидитетот† Индекс на опасност (95% CI)	17%** 0.70 (0.52, 0.96)*	24%
MRI крајни точки		
Среден број (средна вредност) на нови или зголемување на постоечките T2 лезии во текот на 24 месеци	0.0 (2.5)**	5.0 (9.8)
Среден број (средна вредност) на Gd-зголемувачки лезии во Месец 24	0.0 (0.2)**	0.0 (1.1)
Средна промена (5) во волуменот на мозокот во текот на 24 месеци	-0.7 (-0.8)**	-1.0 (-1.3)
†Прогресија на инвалидитетот е дефинирана како пораст од 1 градација на EDSS потврден после период од 3 месеци **p<0.001, * p<0.05 споредено со плацебо Сите анализи на клиничките крајни параметри (точки) беа изведени на ITR ("intent-to treat") популацијата. За MRI анализите беа користени употребливи податоци.		

Пациентите кои ја завршиле основната 24-месечна FREEDOMS студија можеле да бидат вклучени во дозно-слепа екстензија (студија D2301E1) и да примаат финголимод. Вкупно биле вклучени 920 пациенти (n=331 продолжиле со примена на 0.5 mg, 289 продолжиле со примена на 1.25 mg, 155 се префрлиле од плацебо на 0.5 mg и 145 се префрлиле од плацебо на 1.25 mg).

По период од 12 месеци (Месец 36) сеуште биле вклучени 856 пациенти (93%). Кај пациентите кои примале финголимод 0.5 mg за време на основната студија и продолжиле да примаат 0.5 mg годишната стапка на релапси (ARR) помеѓу 24-тиот и 36-тиот месец била 0.17 (0.21 во основната студија). ARR за пациентите кои се префрлиле од плацебо на финголимод 0.5 mg била 0.22 (0.42 во основната студија).

Слични резултати биле добиени и во репродуцираната 2 годишна, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана клиничка студија од фаза III со финголимод спроведена кај 1083 пациенти (n=358 на 0.5 mg, 370 на 1.25 mg и 355 на плацебо) со RRMS (D2309< FREEDOMS2). Средните вредности на основните почетни карактеристики биле: возраст од 41 години, времетраење на болеста од 8.9 години и EDSS резултат од 2.5.

Табела 2: Студија D2309 (FREEDOMS 2): Главни резултати

	Финголимод 0.5 mg	Плацебо
Клинички крајни параметри		
Годишна стапка на релапси (примарна крајна точка)	0.21**	0.40
Процент на пациенти кои останале без појава на релапси во текот на 24 месеци	71.5%**	52.7%
Пропорционалност со потврдена 3-месечна прогресија на инвалидитетот† Индекс на опасност (95% CI)	25% 0.83 (0.61, 1.12)	29%
MRI крајни точки		
Среден број (средна вредност) на нови или зголемување на постоечките T2 лезии во текот на 24 месеци	0.0 (2.3)**	4.0 (8.9)
Среден број (средна вредност) на Gd-зголемувачки лезии во Месец 24	0.0 (0.4)**	0.0 (1.2)
Средна промена (5) во волуменот на мозокот во текот на 24 месеци	-0.71 (-0.86)**	-1.02 (-1.28)
†Прогресија на инвалидитетот е дефинирана како пораст од 1 градација на EDSS потврден после период од 3 месеци **p<0.001, * p<0.05 споредено со плацебо Сите анализи на клиничките крајни параметри (точки) беа изведени на ITR ("intent-to treat") популацијата. За MRI анализите беа користени употребливи податоци.		

Студијата D2302 (TRANSFORMERS) била едно годишна, двојно-слепа, активно (интерферон бета-1-a)-контролирана клиничка студија од фаза III спроведена кај 1280 пациенти (n=429 на 0.5 mg, 420 на 1.25 mg и 431 на интерферон бета-1-a, 30 mcg преку интравенска инјекција, еднаш во неделата). Средните вредности на основните почетни карактеристики биле: возраст од 36 години, времетраење на болеста од 5.9 години и EDSS резултат од 2.0. Резултатите од студијата се прикажани во Табела 3. Не била регистрирана сигнификантна разлика помеѓу употребата на доза од 0.5 mg и 1.25 mg во однос на крајните точки.

Табела 3: Студија D2302 (TRANSFORMERS): Главни резултати

	Финголимод 0.5 mg	Интерферон бета-1-а, 30 microg
Клинички крајни параметри		
Годишна стапка на релапси (примарна крајна точка)	0.16**	0.33
Процент на пациенти кои останале без појава на релапси во текот на 24 месеци	83%**	71%
Пропорционалност со потврдена 3-месечна прогресија на инвалидитетот† Индекс на опасност (95% CI)	6% 0.71 (0.42, 1.21)	8%
MRI крајни точки		
Среден број (средна вредност) на нови или зголемување на постоечките T2 лезии во текот на 24 месеци	0.0 (1.7)**	1.0 (2.6)
Среден број (средна вредност) на Gd-зголемувачки лезии во Месец 24	0.0 (0.2)**	0.0 (0.5)
Средна промена (S) во волуменот на мозокот во текот на 24 месеци	-0.2 (-0.3)**	-0.4 (-0.5)
†Прогресија на инвалидитетот е дефинирана како пораст од 1 градација на EDSS потврден после период од 3 месеци **p<0.001, * p<0.05 споредено со плацебо Сите анализи на клиничките крајни параметри (точки) беа изведени на ITR ("intent-to treat") популацијата. За MRI анализите беа користени употребливи податоци.		

Пациентите кои ја завршиле основната 12-месечна TRANSFORMERS студија можеле да бидат вклучени во дозно-слепата екстензија (студија D2302E1) и да примаат финголимод. Вкупно биле вклучени 1030 пациенти од кои 3 не ја примиле терапијата (n=356 продолжиле со примена на 0.5mg, 330 продолжиле со примена на 1.25 mg, 167 се префрлиле од интерферон бета-1-а на 0.5 mg и 147 се префрлиле од интерферон бета-1-а на 1.25 mg).

По период од 12 месеци (Месец 24) сеуште биле вклучени 882 пациенти (86%). Кај пациентите кои примале финголимод 0.5 mg за време на основната студија и продолжиле да ја примаат дозата од 0.5 mg годишната стапка на релапси (ARR) помеѓу 12-тиот и 24-тиот месец била 0.20 (0.19 во основната студија). ARR за пациентите кои се префрлиле од интерферон бета-1-а на финголимод 0.5mg била 0.33 (0.48 во основната студија).

Резултатите од Студијата D2301 и D2302 покажаа козистентна и статистички сигнификантна редукција на годишната стапка на релапси споредено со компараторот во подгрупите дефинирани според полот, возраста, претходната терапија за МС, активноста на болеста или степенот на инвалидитет на почеток од студијата.

Понатамошните анализи на податоците од клиничките студии покажаа конза истентна ефикасност на третманот во високо активни подгрупи на пациенти со релапсирачка ремитентна мултипла склероза.

Европската Агенција за Лекови е обврзана да ги пријави резултатите од студиите со GILENYA кај сите субпопулации на педијатриски пациенти со мултипла склероза (видете дел 4.2 за употреба кај педијатриски пациенти).

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетските податоци се добиени со примена на лекот кај здрави доброволци, ренални трансплантирани пациенти и пациенти со мултипла склероза.

Фармаколошки активен метаболит кој е носител на фармаколошкиот ефект е финголимод фосфат.

Апсорпција

Ресорпцијата на финголимод е бавна (t_{max} од 12-16 часа) и екстензивна ($\geq 85\%$). По перорална апликација биорасположивоста на основната супстанција е 93% (95%CI> 79-111%). Стабилна концентрација во плазмата се постигнува по 1-2 месеци при апликација еднаш на ден и овие нивоа се за околу 10 пати повисоки во однос на плазматската концентрација по апликација на почетната доза.

Внесот на храна не влијае врз C_{max} или AUC на финголимод. Било забележано лесно намалување на C_{max} на финголимод фосфат (за 34%) но без промена во AUC. Лекот GILENYA може да се аплицира независно од распоредот на оброците (видете дел 4.2).

Дистрибуција

Финголимод добро се дистрибуира во црвените крвни клетки; фракцијата во крвните клетки изнесува 86%. Финголимод фосфат во помал степен се дистрибуира во крвните клетки <17%. Финголимод и финголимод фосфат во голем степен се врзуваат за хуманите плазматски протеини (над 99%).

Финголимод екстензивно се дистрибуира во ткивата на организмот со волумен на дистрибуција од околу 1200 ± 260 литри. Студија со четири здрави доброволци кои примаа единечна интравенска доза на радиојодиран аналог на финголимод покажа дека финголимодот навлегува во мозокот. Во студија со 13 машки пациенти со мултипла склероза кои примале Gilenya 0.5mg/ден, средната вредност на финголимод (и финголимод фосфат) во ејакулатот, “steady-state” состојба, беше околу 10,000 пати помала споредено со оралната администрација (0.5mg).

Биотрансформација

Кај луѓе финголимод се метаболизира преку реверзибилна стереоселективна фосфорилација до фармаколошки активниот (S)-енантиомер на финголимод фосфат. Финголимод се елиминира со оксидативна биотрансформација воглавно преку CYP4F2 и може и други изоензими и последователна деградација (слична на масните киселини) до неактивни метаболити и создавање на фармаколошки неактивен неполарен керамиден аналог на финголимод. Исто така, беше забележано формирање на фармаколошки неактивни неполярни керамидни аналози на финголимод. Главен ензим вклучен во метаболизмот на финголимод е или CYP4F2 или CYP3A4.

По единечна перорална апликација на [14 C] финголимод главни компоненти (асоцирани со финголимод) во крвта биле финголимод (23%), финголимод фосфат (10%) и неактивните метаболити: M3 карбоксилна киселина (8%), M29 керамид метаболит (9%) и M30 керамиден метаболит (7%).

Елиминација

Клиренсот на финголимод од крвта изнесува 6.3 ± 2.3 L/час а просечниот полуживот на елиминација е 6-9 дена. Во терминалната фаза доаѓа до паралелно намалување на плазматското ниво на финголимод и финголимод фосфат што резултира со слични полу-животи на елиминација.

По перорална апликација околу 81% од дозата бавно се елиминира како неактивни метаболити преку урината. Финголимод и финголимод фосфат не се елиминираат интактни преку урината но се главни компоненти во фецесот (околу 2.5% од поединечната количина). По 34 дена се елиминира околу 89% од внесената доза.

Линеарност

По повеќекратна апликација на дози од 0.5 mg или 1.25 mg, еднаш на ден забележано е дека концентрациите на финголимод и финголимод фосфат се зголемуваат пропорционално со внесената доза.

Карактеристики кај посебни групи на пациенти

Не се регистрирани разлики во фармакокинетските особини на финголимод и финголимод фосфат врз основа на полот, етничката припадност или кај пациентите со слабо до тешко ренално оштетување.

Кај испитаниците со слабо, умерено или тешко хепатално оштетување (Child Pugh класа A, B и C) не биле забележани разлики во St_{ax} но AUC била зголемена за 12%, 44% и 103%, соодветно.

Кај пациентите со тешко хепатално оштетување (Child Pugh класа C) било регистрирано намалување на St_{ax} за 22% без присутни забележителни промени во AUC. Не се изведени испитувања за фармакокинетиката на финголимод фосфат кај пациенти со слабо до умерено хепатално оштетување. Кај пациентите со слабо хепатално оштетување полуживотот на елиминација на финголимод не бил променет; истиот бил продолжен за околу 50% кај пациентите со умерено или тешко нарушување на функцијата на црниот дроб.

Финголимод не треба да се применува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child Pugh класа C) (видете дел 4.3). Кај лицата со слабо и умерено хепатално оштетување на почеток од третманот со финголимод треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост (видете дел 4.2).

Постојат ограничени податоци од примена на лекот кај пациенти на возраст над 65 години. Gilenya треба внимателно да се применува кај пациенти на и над 65 годишна старост. (видете дел 4.2).

Педијатриска популација

Постојат ограничени податоци за примена на лекот кај педијатриската популација на пациенти. Била изведена студија (FTY720A0115) со вклучени 7 деца на возраст над 11 години со трансплантиран бубрег. Со споредба на резултатите добиени од оваа студија со податоците од испитувањата на лекот кај возрасни здрави испитаници не може да се изведе валиден заклучок во однос на фармакокинетиката на финголимод кај педијатриски пациенти.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста и сигурноста на лекот

Претклиничкиот сигурносен профил на финголимод бил проценет кај глувци, стаорци, кучиња и мајмуни. Главни целни органи биле лимфниот систем (лимфопенија и лимфоидна атрофија), белите дробови (зголемена тежина, хипертрофија на мазната мускулатура на бронхо-алвеоларниот спој) и срцето (негативен хронотропен ефект, пораст на крвниот притисок, периваскуларни промени и дегенерација на миокардот). За време на две годишната студија само примената на дози од ≥ 0.15 mg/kg (експозиција за 4-пати повисока од хуманата системска експозиција по примена на дневна доза од 0.5 mg) резултирала со васкулопатија кај стаорците.

За време на две годишната студија пероралната апликација на максимални толерантни дози од 2.5 mg/kg (експозиција за 50-пати повисока од хуманата системска изложеност по примена на дневна доза од 0.5 mg) кај стаорци не резултирала со канцероген ефект.

Резултатите од две годишната студија спроведена кај мишки со примена на дози од ≥ 0.25 mg/kg (што соодветствува на експозиција за 6-пати повисока од хуманата системска изложеност по примена на дневна доза од 0.5 mg) покажале зголемена инциденца на појава на малигни лимфоми.

Резултатите од студиите изведени кај животни не покажале мутагено ниту кластогено дејство на финголимод.

Финголимод не влијаел врз број и подвижноста на сперматозоидите кај машките примероци ниту врз плодноста кај женските стаорци при употреба на највисоките тестирани дози од 10 mg/kg, што соодветствува на експозиција за 150-пати повисока системска изложеност (AUC) кај луѓе при по примена на дневна доза од 0.5 mg).

Апликацијата на дози од ≥ 0.1 mg/kg резултирала со тератоген ефект кај стаорци. Изложеноста на лекот во таа доза кај стаорци била слична на пациентите со терапевтска доза (0,5 mg). Најчесто регистрирани фетални висцерални малформации биле перзистентен трункус артериозус и дефекти во вентрикуларниот септум. Не е целосно испитан тератогениот потенцијал на финголимод кај зајаци но при употреба на дози од ≥ 1.5 mg/kg била забележана зголемена ембрио-фетална смртност; апликацијата на доза од 5 mg/kg резултирала со ретардација на растот на фетусот. Изложеноста на лекот во тие дози кај зајачиња била слична на онаа кај пациентите.

При употреба на дози кој не довеле до токсични ефекти кај мајката било пријавено намалено преживување во раниот постпартален период кај F1 генерацијата младенчиња на стаорци. Третманот со финголимод не влијаел врз телесната тежина, развојот, однесувањето и плодноста на F1 потомството.

Финголимод се излучува во млекото на третираните животни во тек на период на лактација и е за 2-3 пати поголема од онаа која може да се најет во мајчината плазма.. Финголимод и неговите метаболити ја минуваат плацентарната бариера кај бремени женки на зајаци.

Процена на ризикот за животната средина (ERA)

Поради употребата на Gilenya кај пациенти со релапс на мултипла склероза не се очекува ризик за животната средина.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на капсулата:

Магнезиум стеарат
Манитол

Обвивка на капсулата:

Жолт железен оксид (E172)
Титаниум диоксид (E171)
Желатин

Масло за печатење :

Шелак (E904)
Дехидриран алкохол
Изопропил алкохол
Бутил алкохол
Пропилен гликол
Дестилирана вода
Концентриран раствор на амониум
Калиум хидроксид
Црн железен оксид (E172)
Жолт железен оксид (E172)
Титаниум диоксид (E171)
Диметикон

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

PVC/PVDC/Алуминиумски блистер пакувања содржат 28 тврди капсули

PVC/PVDC/Алуминиумски перфорирани единечни блистер пакувања содржат 7x1 тврди капсули.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Не се потребни специјални препораки.

7. ПОДАТОЦИ ЗА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Швајцарија

Носител на одобрението за промет во Република Македонија

Novartis Pharma Services Inc. Претставништво Македонија, Бул. Партизански одреди 15A/2-14, Скопје, Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-4141/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО
09.12.2014

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Август 2017

