

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FINGOLIMOD SOLINEA, 0,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (jako fingolimodu chlorowodorek).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Kapsułka rozmiar 3, składająca się z żółtego wieczka i białego, nieprzezroczystego korpusu, z nadrukowanym czarnym tuszem "FGM 0.5 mg" na wieczku kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fingolimod Solinea jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych:

- pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia przynajmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu oczyszczania organizmu z produktu leczniczego, patrz punkty 4.4 i 5.1).

lub

- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego zdefiniowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku, i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazie MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian w obrazowaniu T2-zależnym w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Dawkowanie

U dorosłych, zalecana dawka produktu leczniczego Fingolimod Solinea to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę.

U dzieci i młodzieży (w wieku od 10 lat) zalecana dawka zależy od masy ciała:

dzieci i młodzież o masie ciała ≤ 40 kg: jedna kapsułka 0,25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

dzieci i młodzież o masie ciała >40 kg: jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

Produkt leczniczy Fingolimod Solinea 0,5 mg kapsułki, twarde nie jest odpowiedni dla dzieci i młodzieży o masie ciała ≤ 40 kg. Inne produkty lecznicze zawierające fingolimod są dostępne o mniejszej mocy (w postaci kapsułek 0,25 mg).

Dzieci i młodzież, którzy rozpoczynali leczenie od kapsułek 0,25 mg, a następnie osiągnęli stabilną masę ciała powyżej 40 kg powinni przejść na leczenie kapsułkami 0,5 mg.

Po zmianie dobowej dawki z 0,25 mg na 0,5 mg zaleca się powtórzenie takiego samego monitorowania po podaniu pierwszej dawki, jak podczas rozpoczynania leczenia.

Produkt leczniczy Fingolimod Solinea można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Kapsułki należy połykać w całości, bez ich otwierania.

Zaleca się monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, kiedy leczenie jest przerwane na:

- 1 dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- więcej niż 7 dni podczas 3. i 4. tygodnia leczenia;
- więcej niż 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas aniżeli opisane powyżej, leczenie powinno być kontynuowane podając następną dawkę zgodnie z planem (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Fingolimod Solinea powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów w wieku 65 lat i starszych ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są niewystarczające (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach rejestracyjnych nie badano wpływu fingolimodu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i ze stwardnieniem rozsianym. W oparciu o badania farmakologii klinicznej uważa się, że dostosowywanie dawkowania u pacjentów z łagodną do ciężkiej postaci choroby nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Fingolimod Solinea nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem wątroby (Child-Pugh klasa C) (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fingolimod Solinea u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Nie ma stosownych badań.

Dostępne są bardzo ograniczone dane stosowania fingolimodu u dzieci w wieku pomiędzy 10 a 12 lat (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest stosowany doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Zespół niedoboru immunologicznego.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, włączając pacjentów z upośledzoną odpornością (w tym tych, którzy obecnie otrzymują leczenie immunosupresyjne lub tych ze zmniejszoną odpornością w wyniku wcześniejszego leczenia).

Ciężkie, aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica).

Aktywne złośliwe choroby nowotworowe.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg. Child-Pugh).

Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar/przemijające niedokrwienie mózgu (TIA), zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca (wymagające leczenia szpitalnego), lub pacjenci z niewydolnością serca klasa III/IV (NYHA, patrz punkt 4.4).

Pacjenci z ciężką arytmia serca wymagający leczenia lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia lub klasy III (patrz punkt 4.4)

Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym (AV) drugiego stopnia wg Mobitza lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub pacjenci z zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie korzystają z rozrusznika serca (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z wyjściowym odstępem QT ≥ 500 msec (patrz punkt 4.4).

Podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku AV (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Po podaniu pierwszej dawki spadek częstości akcji serca występuje w pierwszej godzinie i jest maksymalny w ciągu 6 godzin. Ten efekt, zwykle łagodniejszy, trwa podczas następnych dni i zanika w ciągu następnych tygodni. Przy dalszym podawaniu fingolimodu częstość akcji serca średnio wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Jednakże u pojedynczych pacjentów częstość akcji serca może nie wrócić do wartości wyjściowych z końcem pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były zwykle przemijające i bezobjawowe. Zwykle nie wymagały leczenia i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. Jeśli to konieczne, zmniejszeniu częstości akcji serca wywołanemu przez fingolimod można przeciwdziałać przez parenteralne podanie atropiny lub izoprenaliny.

Wszyscy pacjenci powinni mieć wykonane EKG i pomiar ciśnienia krwi przed podaniem i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Solinea. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin dla wykrycia objawów bradykardii z co-godzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się ciągłe (w czasie rzeczywistym) monitorowanie za pomocą EKG podczas tego 6 godzinnego okresu.

Te same środki ostrożności są zalecane kiedy pacjenci zmieniają leczenie z dobowej dawki 0,25 mg na dawkę 0,5 mg.

Jeśli po zastosowaniu dawki pojawią się objawy bradyarytmii, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie powinno być kontynuowane dopóki objawy nie ustąpią. Jeżeli podczas monitorowania po podaniu pierwszej dawki pacjent wymaga farmakologicznej interwencji, należy pozostawić pacjenta do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszego monitorowania, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas

podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego Fingolimod Solinea.

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć co najmniej o dodatkowe 2 godziny aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę u pacjentów dorosłych, <55 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych lub <60 uderzeń na minutę u dzieci w wieku od 10 do mniej niż 12 lat lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, lub jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 msec, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego trzeciego stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno prowadzić do przedłużonego monitorowania (co najmniej obserwacja pacjenta do następnego dnia).

Po wznowieniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea. Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

- 1 dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia,
- więcej niż 7 dni podczas leczenia w 3 i 4 tygodniu,
- więcej niż 2 tygodnie po pierwszym miesiącu leczenia.

Jeśli przerwa w leczeniu jest mniejsza aniżeli wymienione powyżej, leczenie powinno być kontynuowane z następną dawką, tak jak planowano.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących fingolimod zgłaszano przypadki odwrócenia załamka T. W takich przypadkach lekarz powinien sprawdzić, czy nie towarzyszą temu przedmiotowe lub podmiotowe objawy niedotlenienia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się niedotlenienie mięśnia sercowego zaleca się konsultację z kardiologiem.

Ze względu na ryzyko ciężkich zaburzeń rytmu serca, nie należy stosować fingolimodu u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym, z objawową bradykardią w wywiadzie, nawracającym omdleniom lub zatrzymaniu akcji serca, lub u pacjentów ze znacznym wydłużeniem odstępu QT [QT > 470 msec (u dorosłych kobiet), QT > 460 msec (dzieci płci żeńskiej) lub > 450 msec (dorośli i dzieci płci męskiej)], w niekontrolowanym nadciśnieniu lub ciężkim bezdechem sennym (patrz także punkt 4.3). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Fingolimod Solinea można rozważyć tylko wtedy, gdy oczekiwana korzyść jest większa aniżeli potencjalne ryzyko, a przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta. Podczas rozpoczynania leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia (patrz także punkt 4.5).

Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z arytmiami wymagającymi zastosowania produktów leczniczych przeciwaritmicznych klasy Ia (np. chinidyna, dizopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol). U pacjentów z bradykardią podawanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia i III było związane z przypadkami *torsades de pointes* (patrz punkt 4.3).

Doświadczenie ze stosowaniem fingolimidu u pacjentów leczonych jednocześnie beta blokerami, antagonistami kanału wapniowego spowalniającymi czynność serca (takimi jak werapamil lub diltiazem) lub innymi substancjami mogącymi zmniejszać częstość akcji serca (iwabradyna, digoksyna, lekami hamującymi aktywność cholinioesterazy lub pilokarpina) jest ograniczone. Ponieważ rozpoczęcie leczenia fingolimodem również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca (patrz także 4.8, Bradyarytmia), jednoczesne zastosowanie tych substancji podczas

rozpoczynania leczenia produktem Fingolimod Solinea może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Ze względu na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje (patrz także punkt 4.5). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Fingolimod Solinea należy zastosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea, należy skonsultować się z kardiologiem w sprawie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Fingolimod Solinea. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki i zaleca się przynajmniej przedłużenie monitorowania do następnego dnia (patrz także punkt 4.5).

Odstęp QT

W badaniu dotyczącym wpływu dawek 1,25 mg lub 2,5 mg fingolimodu w stanie stacjonarnym na odstęp QT, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie indywidualnie skorygowanego odstępu QT (QTcI), z górną granicą 90% CI $\leq 13,0$ ms. Wydłużenie odstępu QT nie zależy od dawki lub ekspozycji na fingolimod. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchyień w QTcI, bądź to bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem.

Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane. W badaniach dotyczących stwardnienia rozsianego nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QT, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych.

Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęg QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, np. hipokalemią lub wrodzonym wydłużeniem czasu QT.

Działanie immunosupresyjne

Fingolimod wykazuje działanie immunosupresyjne, które sprawia, że pacjenci są podatni na ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą zagrażać życiu oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka lub innych nowotworów złośliwych, szczególnie tych dotyczących skóry. Lekarze powinni ostrożnie monitorować pacjentów, szczególnie tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednia terapia immunosupresyjna. W przypadku podejrzenia ryzyka, należy rozważyć zakończenie leczenia na podstawie oceny lekarza dokonywanej w każdym indywidualnym przypadku (patrz także punkt 4.4 „Zakażenia” i „Nowotwory skóry” oraz punkt 4.8 „Chłoniaki”).

Zakażenia

Głównym efektem farmakodynamicznym fingolimodu jest zależna od dawki redukcja liczby obwodowych limfocytów do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkance limfatycznej (patrz punkt 5.1).

Przed wdrożeniem terapii produktem leczniczym Fingolimod Solinea należy zapoznać się z aktualnym (tj. wykonanym w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniej terapii) wynikiem badania pełnej morfologii krwi (ang. *complete blood count*, CBC). Ocena CBC jest również wskazana okresowo podczas leczenia w miesiącu 3., a później przynajmniej raz na rok, a także w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Gdy potwierdzona bezwzględna liczba limfocytów wynosi $<0,2 \times 10^9/l$, powinno się przerwać leczenie aż do czasu powrotu do wartości wyjściowych, a to dlatego, że w badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, gdy bezwzględna liczba limfocytów była $<0,2 \times 10^9/l$.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia.

Działanie fingolimodu na układ odpornościowy może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów z objawami zakażenia w trakcie terapii należy stosować skuteczne strategie diagnostyczne i terapeutyczne. Oceniając pacjenta z podejrzeniem infekcji, która może być poważna, należy rozważyć skierowanie do lekarza mającego doświadczenie w leczeniu infekcji. Podczas leczenia pacjentów otrzymujących Fingolimod Solinea należy ich poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali swojemu lekarzowi objawy zakażenia.

Należy rozważyć wstrzymanie leczenia produktem Fingolimod Solinea, jeśli u pacjenta rozwinie się poważne zakażenie i przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Eliminacja fingolimodu po przerwaniu leczenia może potrwać do dwóch miesięcy i dlatego należy zachować czujność pod kątem infekcji przez cały ten okres. Pacjenci powinni być pouczeni o zgłaszaniu objawów zakażenia do 2 miesięcy po odstawieniu fingolimodu.

Zakażenie wirusem opryszczki

Poważne, zagrażające życiu, a czasami zakończone zgonem przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez wirusy opryszczki pospolitej i ospy wietrznej i półpaśca występowały podczas stosowania produktu Fingolimod Solinea w dowolnym momencie leczenia. W przypadku wystąpienia opryszczkowego zapalenia mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych należy odstawić Fingolimod Solinea i zastosować odpowiednie leczenie danego zakażenia.

Przed podaniem produktu leczniczego Fingolimod Solinea należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, aby u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego cyklu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus*, VZV) przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Fingolimod Solinea. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego cyklu szczepienia przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea (patrz punkt 4.8). Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie produktem leczniczym Fingolimod Solinea 1 miesiąc po szczepieniu.

Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego), niekiedy śmiertelne, występujące po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem leczenia nie jest znany (patrz punkt 4.8). Należy przeprowadzić szybką i dokładną diagnozę u pacjentów z objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych [np. ból głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy, i (lub) zmiany osobowości]. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. Jeśli konieczne jest wznowienie leczenia fingolimodem należy przeprowadzić wielodyscyplinarną konsultację (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych).

Leukoencefalopatia wieloogniskowa

Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) (patrz punkt 4.8). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywołanym przez wirusa Johna Cunningham (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Przypadki PML występują po około 2-3 latach

monoterapii bez uprzedniej ekspozycji na natalizumab. Chociaż wydaje się, że szacowane ryzyko wzrasta wraz ze skumulowaną ekspozycją w czasie, dokładny związek z czasem trwania leczenia nie jest znany. Dodatkowe przypadki PML wystąpiły u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem, który ma znany związek z PML. PML może wystąpić tylko w przypadku obecności zakażenia JCV. Jeśli przeprowadza się badanie na obecność JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu limfopenii na dokładność badań na obecność przeciwciał przeciwko JCV u pacjentów przyjmujących fingolimod. Należy też pamiętać, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem terapii z fingolimodem wyjściowy wynik (uzyskany w ciągu ostatnich 3 miesięcy) badania MRI powinien być dostępny, dla późniejszego porównania. Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne przed wystąpieniem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Podczas rutynowego badania MRI (zgodnego z krajowymi lub lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML. MRI może być częścią wzmoczonego monitorowania u pacjentów uznanych za osoby podlegające zwiększonemu ryzyku PML.

U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano przypadki bezobjawowej PML rozpoznanej na podstawie obrazu MRI i dodatniego wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA JCV. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia PML pomiar MRI winien być przeprowadzony. Gdy podejrzewa się PML, badanie MRI powinno być przeprowadzone natychmiast dla celów diagnostycznych, a leczenie fingolimodem wstrzymane aż do wykluczenia PML.

Wirus brodawczaka ludzkiego

Podczas leczenia fingolimodem w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus*, HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego zależnego od HPV. Należy rozważyć szczepienie przeciwko wirusowi HPV ze względu na immunosupresyjne działanie fingolimodu, przed jego zastosowaniem biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące szczepienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, włączając wykonanie rozmazu szyjkowego, zgodnie ze standardami postępowania.

Obrzęk plamki żółtej

Obrzęk plamki żółtej z zaburzeniami lub bez zaburzeń widzenia zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg, przy czym występował on głównie w pierwszych 3 - 4 miesiącach leczenia (patrz punkt 4.8). W związku z tym badanie okulistyczne jest zalecane po 3 - 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Jeśli w trakcie leczenia pacjent skarży się na zaburzenia widzenia, powinno być przeprowadzone badanie dna oka obejmujące badanie plamki żółtej.

Pacjenci z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą podlegają zwiększonemu ryzyku obrzęku plamki (patrz punkt 4.8). Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego Fingolimod Solinea.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia fingolimodem u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk plamki żółtej. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea po ustąpieniu obrzęku plamki żółtej, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta.

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem opisywano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w szczególności aminotransferazy alaninowej (ALT) a także gamma glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginowej (AST).

Zgłaszano również przypadki ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepu wątroby i klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby. Objawy uszkodzenia wątroby, w tym znacznie podwyższony poziom enzymów wątrobowych w surowicy i podwyższony poziom bilirubiny całkowitej, wystąpiły już po 10 dniach od podania pierwszej dawki i były również zgłaszane po długotrwałym stosowaniu. W badaniach klinicznych odnotowano co najmniej trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (GGN), a nawet większe, u 8,0% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg w porównaniu do 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, kiedy doszło do ponad pięciokrotnego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych ponad GGN. U niektórych pacjentów po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych zwiększenie aktywności transaminaz występowało niezależnie od czasu trwania leczenia; chociaż większość tych przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia. Po przerwaniu leczenia aktywność transaminaz w surowicy wraca do normy w ciągu około 2 miesięcy.

Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasa C w klasyfikacji Child-Pugh) i produkt leczniczy Fingolimod Solinea nie powinien być stosowany u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Ze względu na immunosupresyjne działanie fingolimodu rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby powinno być opóźnione do czasu ustąpienia choroby.

Ostatnie (tj. uzyskane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny powinny być znane przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea. W przypadku braku objawów klinicznych aktywność transaminaz wątrobowych i bilirubiny w surowicy powinna być badana w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu terapii i okresowo po tym czasie do 2 miesięcy po odstawieniu produktu Fingolimod Solinea. W przypadku braku objawów klinicznych, jeśli transaminazy wątrobowe są większe niż 3-krotność, ale mniej niż 5-krotność GGN bez wzrostu stężenia bilirubiny w surowicy, należy zwiększyć monitorowanie, w tym oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy i fosfatazy alkalicznej (ALP) w celu ustalenia, czy występuje dalszy wzrost i w celu rozeznania, czy występuje alternatywna etiologia dysfunkcji wątroby. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych jest co najmniej 5-krotnie wyższa od GGN lub co najmniej 3-krotnie wyższa od GGN, co jest związane z jakimkolwiek zwiększeniem stężenia bilirubiny w surowicy, należy odstawić produkt Fingolimod Solinea. Należy kontynuować monitorowanie wątroby. Jeśli stężenia w surowicy powrócą do normy (w tym jeśli zostanie wykryta alternatywna przyczyna zaburzeń czynności wątroby), można wznowić stosowanie produktu Fingolimod Solinea na podstawie starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta.

U pacjentów, u których pojawiły się objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, anoreksja, lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy natychmiast skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i bilirubiny i przerwać leczenie produktem leczniczym Fingolimod Solinea, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby. Nie należy wznowiać leczenia, chyba że można ustalić prawdopodobną alternatywną etiologię objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby.

Mimo braku dowodów świadczących o tym, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania produktu leczniczego Fingolimod Solinea, należy zachować ostrożność podczas jego stosowania u pacjentów ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Ponieważ spadek liczby limfocytów po zastosowaniu fingolimodu wynika z ich redystrybucji w narządach z tkanką chłonną, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fingolimod Solinea. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

Wpływ na ciśnienie krwi

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą leków nie uczestniczyli w badaniu klinicznym prowadzonym przed wprowadzeniem fingolimodu do obrotu i wobec tego wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Fingolimod Solinea u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem.

W badaniach klinicznych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średni wzrost ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o 1 mmHg, co wykryto po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i co utrzymywało się podczas leczenia. W trwającym 2 lata badaniu kontrolowanym placebo, nadciśnienie tętnicze, jako działanie niepożądane, stwierdzono u 6,5% pacjentów otrzymujących fingolimod 0,5mg i 3,3% pacjentów otrzymujących placebo. Dlatego ciśnienie krwi powinno być regularnie monitorowane podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea.

Działanie na układ oddechowy

Podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV₁) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Fingolimod Solinea u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (patrz także punkt 4.8).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

W badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu obserwowano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) po zastosowaniu dawki 0,5mg (patrz punkt 4.8). Zgłaszane objawy to: nagły, silny ból głowy, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i drgawki. Objawy zespołu PRES są zwykle odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwienego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może prowadzić do trwałych uszkodzeń neurologicznych. Jeśli podejrzewa się zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), należy przerwać leczenie produktem leczniczym Fingolimod Solinea.

Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu u pacjentów zmieniających leczenie z: teriflunomidu, dwumetylofumaratanu, lub alemtuzumabu na leczenie fingolimodem. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Fingolimod Solinea, należy uwzględnić czas półtrwania i mechanizm działania tych leków, aby uniknąć addycyjnego efektu na układ immunologiczny i równocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Zaleca się wykonanie pełnego badania krwi przed podaniem produktu leczniczego Fingolimod Solinea dla upewnienia się, że efekty immunologiczne poprzedniej terapii (np. cytopenia) ustąpiły.

Leczenie produktem leczniczym Fingolimod Solinea może być zastosowane bezpośrednio po zaprzestaniu podawania interferonu lub octanu glatirameru.

W przypadku fumaranu dwumetylu okres wypłukiwania powinien być dostatecznie długi, aby morfologia krwi wróciła do normy przed leczeniem produktem leczniczym Fingolimod Solinea.

Z uwagi na długi czas półtrwania natalizumabu, czas trwania eliminacji wynosi 2-3 miesiące po zaprzestaniu leczenia. Również teriflunomid jest wolno usuwany z osocza. Bez zastosowania procedury przyspieszonej eliminacji leku, klirens teriflunomidu może trwać od kilku miesięcy do dwóch lat. Zaleca się zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji teriflunomidu, tak jak zdefiniowano w charakterystyce tego produktu leczniczego, lub alternatywnie, zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teriflunomidu na leczenie produktem leczniczym Fingolimod Solinea.

Alemtuzumab ma silne i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ nieznany jest czas trwania tego działania, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea chyba, że korzyści z takiego leczenia przeważają nad ryzykiem dla danego pacjenta.

Decyzję co do zastosowania długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu.

Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi CYP450

Należy ostrożnie stosować leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca (patrz punkt 4.5).

Nowotwory złośliwe

Nowotwory złośliwe skóry

U pacjentów otrzymujących fingolimod zgłaszano występowanie raka podstawnkomórkowego (BCC) i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się czujną obserwację w kierunku wystąpienia zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczynania leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, pacjenta należy skierować do lekarza dermatologa.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, pacjentów leczonych fingolimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

Chłoniaki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu zgłaszano przypadki chłoniaka (patrz punkt 4.8). Zgłaszane przypadki miały niejednorodny charakter, w większości były to chłoniaki nieziarnicze, w tym chłoniak z komórek B i chłoniak z komórek T. Odnotowano przypadki skórno chłoniaka z komórek T (ziarniniak grzybiasty). Obserwowano także śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). U pacjentów z podejrzeniem chłoniaka należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Fingolimod Solinea.

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na ryzyko dla płodu fingolimod jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia, kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego i muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6 oraz informacje zawarte w Pakiecie Informacyjnym dla Lekarza).

Zmiany guzopodobne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zmian guzopodobnych w przebiegu rzutu SM. W ciężkich rzutach należy wykonać badanie MRI, aby wykluczyć

występowanie zmian guzopodobnych. Lekarz powinien w każdym przypadku rozważyć odstawienie produktu leczniczego ~~Gilenya~~ Fingolimod Solinea, uwzględniając indywidualne korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) po zakończeniu leczenia fingolimodem

Po dopuszczeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Efekt ten był na ogół obserwowany w ciągu 12 tygodni po przerwaniu leczenia fingolimodem, ale zgłaszano go także w okresie do 24 tygodni po zakończeniu leczenia fingolimodem. Z tego względu wskazana jest ostrożność podczas przerywania leczenia fingolimodem. Jeśli zakończenie leczenia fingolimodem uznaje się za konieczne, należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu chorego, a pacjentów należy monitorować w kierunku istotnych objawów podmiotowych i przedmiotowych i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt „Przerwanie leczenia” poniżej).

Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu (patrz punkt 5.2). Liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.1), chociaż pełna regeneracja może u niektórych pacjentów trwać znacznie dłużej. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

Zaleca się także ostrożność przy przerwaniu leczenia fingolimodem w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia (patrz wyżej „Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) po zakończeniu leczenia fingolimodem”). Jeśli przerwanie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea jest konieczne, pacjenci powinni być monitorowani w tym czasie w kierunku wystąpienia objawów właściwych dla efektu z odbicia.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest podobny do tego u dorosłych i dlatego ostrzeżenia oraz środki ostrożności dla dorosłych również stosują się do dzieci i młodzieży.

W szczególności należy wziąć pod uwagę następujące kwestie przepisując produkt leczniczy Fingolimod Solinea dzieciom i młodzieży:

- Należy zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki (patrz powyżej „Bradyarytmia”). Podobne środki ostrożności, jak po podaniu pierwszej dawki są zalecane zmieniając dobową dawkę z 0,25 mg na 0,5mg.
- W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży, częściej obserwowano drgawki, niepokój, obniżony nastrój i depresję u pacjentów otrzymujących fingolimod w porównaniu do pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wymagana jest ostrożność w tej podgrupie pacjentów (patrz „Dzieci i młodzież” w punkcie 4.8).
- U dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem obserwowano pojedyncze, łagodne zwiększenia stężenia bilirubiny.
- Zaleca się, aby przed zastosowaniem produktu leczniczego Fingolimod Solinea u dzieci i młodzieży ukończono wszystkie szczepienia zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji (patrz powyżej „Zakażenia”).
- Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku pomiędzy 10 a 12 lat, o masie ciała poniżej 40 kg, lub w skali Tannera w stadium < 2 (patrz punkty 4.8 i 5.1). Zachowanie ostrożności jest wymagane w tych podgrupach pacjentów ze względu na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną z badań klinicznych.

- Nie ma długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulacyjne lub immunosupresyjne

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulacyjne lub immunosupresyjne nie powinny być jednocześnie stosowane z fingolimodem ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych produktów leczniczych na układ immunologiczny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas przejścia z długotrwałego leczenia wpływającego na układ immunologiczny, lekami takimi jak natalizumab, teriflunomid lub mitoxantron (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego jednoczesne krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami nie było związane ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń.

Szczepienia

Podczas stosowania produktu leczniczego Fingolimod Solinea a także do dwóch miesięcy po zakończeniu leczenia skuteczność szczepień może być ograniczona. Stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek może nieść ze sobą ryzyko zakażeń i dlatego powinno się unikać tych szczepionek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Substancje wywołujące bradykardię

Fingolimod badano w skojarzeniu z atenololem i diltiazemem. W przypadku stosowania fingolimodu z atenololem w badaniu interakcji u zdrowych ochotników, obserwowano dodatkowe zmniejszenie częstości akcji serca o 15% na początku leczenia fingolimodem, natomiast efektu tego nie obserwowano po zastosowaniu diltiazemu. Ze względu na potencjalny efekt addycyjny leczenie fingolimodem nie powinno być rozpoczynane u pacjentów otrzymujących beta adrenolityki, lub inne substancje które mogą spowalniać częstość akcji serca, takie jak przeciwartmyczne leki klasy Ia i III, antagoniści kanału wapniowego (takie jak werapamil i diltiazem), iwabradyna, digoksyna, leki blokujące cholinesterazę lub pilokarpinę ze względu na możliwy addycyjny wpływ na częstość akcji serca (patrz punkty 4.4. i 4.8). Jeżeli leczenie produktem leczniczym Fingolimod Solinea jest rozważane u tych pacjentów, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca lub odpowiedniego monitorowania pacjenta podczas rozpoczynania terapii, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia, jeśli odstawienie leków zmniejszających częstość akcji serca nie jest możliwe.

Interakcje farmakokinetyczne innych substancji z fingolimodem

Fingolimod jest metabolizowany głównie przez CYP4F2. Inne enzymy, takie jak CYP3A4 mogą również uczestniczyć w metabolizmie, szczególnie w przypadku silnej indukcji CYP3A4. Silne inhibitory białek transportujących nie powinny mieć wpływu na dyspozycję fingolimodu. Jednoczesne zastosowanie fingolimodu z ketokonazolem powoduje 1,7-krotne zwiększenie ekspozycji (AUC) poprzez hamowanie CYP4F2 na fingolimod i fosforan fingolimodu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania substancji, które mogą hamować CYP3A4 (inhibitory proteaz, azolowe leki przeciwgrzybiczne, niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak klarytromycyna lub telitromycyna).

Jednoczesne podawanie karbamazepiny w dawce 600 mg dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym oraz pojedynczej dawki 2 mg fingolimodu spowodowało zmniejszenie pola AUC fingolimodu i jego metabolitu o około 40%. W podobny sposób mogą zmniejszać pole AUC fingolimodu i jego metabolitu inne silne induktory enzymu CYP3A4, np. rifampicyna, fenobarbital, fenytoina, efawirenz i ziele dziurawca. Ponieważ fakt ten może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność leku, jednoczesne podawanie tych substancji należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Jednoczesne podawanie preparatów dziurawca nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne fingolimodu z innymi substancjami

Istnieje małe prawdopodobieństwo, aby fingolimod wchodził w interakcje z substancjami eliminowanymi głównie za pośrednictwem enzymów CYP450 lub substratów głównych białek transportujących.

Jednoczesne podawanie fingolimodu z cyklosporyną nie wpływa na ekspozycję cyklosporyny lub fingolimodu. Dlatego nie oczekuje się, aby fingolimod zmieniał farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami dla CYP3A4.

Jednoczesne podawanie fingolimodu i doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu) nie powoduje zmian w ekspozycji na doustne środki antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających inne progestageny, jednakże nie oczekuje się, aby fingolimod miał wpływ na ich ekspozycję.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet

Fingolimod jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.3). Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia kobiet w wieku rozrodczym wymagany jest negatywny wynik testu ciążowego i należy również zapewnić konsultację dotyczącą potencjalnego poważnego ryzyka dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea, ponieważ eliminacja fingolimodu z organizmu trwa około 2 miesiące od zakończenia leczenia (patrz punkt 4.4), potencjalne ryzyko dla płodu jest nadal obecne i antykoncepcja powinna obejmować ten okres.

Szczególne sposoby postępowania są również zawarte w pakiecie informacyjnym dla lekarza. Procedury te należy wdrożyć przed przepisaniem fingolimodu pacjentkom oraz w trakcie leczenia.

Przerywając leczenie fingolimodem w celu planowania ciąży, należy wziąć pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Na podstawie doświadczenia w stosowaniu u ludzi, dane zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu sugerują, że stosowaniu fingolimodu towarzyszy 2-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia ciężkich wrodzonych wad rozwojowych podczas stosowania w okresie ciąży w porównaniu z odsetkiem obserwowanym w populacji ogólnej (2-3%; EUROCAT).

Najczęściej zgłaszano następujące ciężkie wady rozwojowe:

- wrodzone choroby serca, takie jak ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i międzykomorowej, tetralogia Fallota;
- anomalie rozwojowe nerek;
- anomalie rozwojowe układu mięśniowo-szkieletowego.

Nie ma danych dotyczących wpływu fingolimodu na przebieg porodu.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym utratę płodu i wady narządów, w szczególności przetrwały pień tętniczy i wadę przegrody komorowej (patrz punkt 5.3). Ponadto, wiadomo, że receptor podlegający wpływowi fingolimodu (receptor fosforanu sfingozyny 1) uczestniczy w tworzeniu się naczyń podczas embriogenezy.

Istnieją tylko bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania fingolimodu u kobiet w okresie ciąży.

W związku z tym stosowanie fingolimodu u kobiet w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Leczenie fingolimodem należy przerwać na 2 miesiące przed planowaniem ciąży (patrz punkt 4.4). Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie fingolimodu. Należy udzielić pacjentce porady lekarskiej dotyczącej ryzyka szkodliwego wpływu na płód związanego z leczeniem oraz wykonać badania ultrasonograficzne.

Karmienie piersią

Fingolimod przenika do mleka leczonych zwierząt w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety otrzymujące produkt leczniczy Fingolimod Solinea nie powinny karmić piersią.

Płodność

Dane z badań przedklinicznych nie wskazują, aby stosowanie fingolimodu było związane ze zwiększonym ryzykiem osłabienia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fingolimod Solinea nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność. Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Solinea zaleca się obserwację pacjenta przez okres 6 godzin (patrz punkt 4.4., Bradyarytmia).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu fingolimodu 0,5 mg w badaniach D2301 (FREEDOMS) oraz D2309 (FREEDOMS II) przedstawiono poniżej. Działania niepożądane wynikające z doświadczenia po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego zawierającego fingolimod pochodziły zarówno ze zgłoszeń spontanicznych jak i z danych literaturowych. Częstość określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $1 < 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $1 < 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie posiadanych danych).

Lista działań niepożądanych w tabeli

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Grypa
	Zapalenie zatok
Często:	Zakażenie herpeswirusami
	Zapalenie oskrzeli
	Łupież pstry
Niezbyt często:	Zapalenie płuc
Częstość nieznana:	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)**
	Zakażenia kryptokokowe**
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Rak podstawnokomórkowy

Niezbyt często:	Czerniak złośliwy****
Rzadko:	Chłoniak***
	Rak kolczystokomórkowy****
Bardzo rzadko:	Mięsak Kaposiego****
Częstość nieznana:	Rak z komórek Merkla***
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Limfopenia
	Leukopenia
Niezbyt często:	Trombocytopenia
Częstość nieznana:	Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna***
	Obrzęki obwodowe***
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Reakcje nadwrażliwości, włączając wysypkę, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy przy rozpoczęciu leczenia***
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja
Niezbyt często:	Obniżenie nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Zawroty głowy
	Migrena
Niezbyt często:	Drgawki
Rzadko:	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)*
Częstość nieznana:	Ciężkie zaostrzenie choroby po zakończeniu leczenia fingolimodem***
Zaburzenia oka	
Często:	Nieostre widzenie
Niezbyt często:	Obrzęk płamki żółtej
Zaburzenia serca	
Często:	Bradykardia
	Blok przedsionkowo-komorowy
Bardzo rzadko:	Odwroćenie załamka T***
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Kaszel
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka
Niezbyt często:	Nudności***
Zaburzenia wątrobowo-żółciowe	
Częstość nieznana:	Ostra niewydolność wątroby***

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wyprysk
	Łysienie
	Świąd
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból pleców
Często:	Ból mięśni
	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Astenia
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [zwiększenie aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginianowej (AST)]
Często:	Zmniejszenie masy ciała*** Zwiększenie stężenia trójglicerydów
Niezbyt często:	Zmniejszenie liczby neutrofili
* Niezgłaszane w badaniach FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS. Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10 000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych. ** PML i zakażenia kryptokokowe (w tym przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych) zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu (patrz punkt 4.4). *** Działania niepożądane pochodzące z doniesień spontanicznych i z piśmiennictwa **** Kategorie częstości występowania i ocena ryzyka zostały ustalone na podstawie szacunkowej ekspozycji ponad 24 000 pacjentów otrzymujących fingolimod w dawce 0,5 mg we wszystkich badaniach klinicznych.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W klinicznych badaniach dotyczących stwardnienia rozsianego całkowita częstość zakażeń (65,1%) po podaniu dawki 0,5 mg była podobna do obserwowanych w grupie placebo. Jednakże zakażenia dolnych dróg oddechowych, przede wszystkim zapalenie oskrzeli oraz w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami i zapalenie płuc częściej występowały u pacjentów leczonych fingolimodem.

Poszczególne przypadki rozsianego zakażenia wirusem opryszczki, włączając przypadki śmiertelne, raportowano nawet po zastosowaniu dawki 0,5 mg.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu opisywano przypadki zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak wirusy (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca [VZV], wirus Johna Cunninghama [JCV] wywołujący postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, wirus opryszczki pospolitej [HSV], grzyby (np. kryptokoki włączając kryptokokowe zapalenie opon mózgowych) lub bakterie (np. atypowe mykobakterie), z których część była śmiertelna (patrz punkt 4.4).

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego zależnego od HPV było zgłaszane podczas leczenia fingolimodem w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu. W wyniku

właściwości immunosupresyjnych fingolimodu szczepienie przeciwko HPV powinno być rozpatrzone przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem, biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące szczepienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, w tym wykonanie rozmazu szyjkowego, zgodnie ze standardami postępowania.

Obrzęk plamki żółtej

W klinicznych badaniach w stwardnieniu rozsianym obrzęk plamki żółtej występował u 0,5% pacjentów leczonych zalecaną dawką 0,5 mg i 1,1% pacjentów leczonych większą dawką 1,25 mg. Większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy terapii. Niektórzy pacjenci zgłaszali takie objawy jak nieostre widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku natomiast u innych pacjentów obrzęk plamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Najczęściej obrzęk plamki żółtej ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po zaprzestaniu stosowania fingolimodu. Nie badano ryzyka nawrotu po wznowieniu leczenia.

Obrzęk plamki żółtej występuje częściej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (17% u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka vs. 0,6% bez takiego wywiadu). Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i cukrzycą, chorobą, która zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku plamki żółtej (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych dotyczących przeszczepów nerek, do których włączono pacjentów z cukrzycą, leczenie fingolimodem w dawce 2,5 mg i 5 mg spowodowało dwukrotne zwiększenie występowania obrzęku plamki żółtej.

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwowano w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia i oznaczało ono zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 12-13 uderzeń na minutę po podaniu fingolimodu w dawce 0,5 mg. U pacjentów stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w ciągu 1 miesiąca przewlekłego leczenia. Zwykle bradykardia była bezobjawowa, ale u niektórych pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych objawy, włączając niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i (lub) kołatania serca, które ustępowały w pierwszych 24 godzinach po rozpoczęciu leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniach klinicznych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykryto blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w EKG) po rozpoczęciu leczenia u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży. W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych wystąpił on u 4,7% pacjentów otrzymujących fingolimod 0,5 mg, u 2,8% pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon beta-1a, oraz u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia wykryto u mniej niż 0,2% pacjentów otrzymujących fingolimod 0,5 mg. Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku AV podczas 6 godzinnej obserwacji pacjenta od zastosowania pierwszej dawki fingolimodu. Stan pacjentów samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo, iż większość pacjentów nie wymagała interwencji medycznej, jeden pacjent leczony fingolimodem 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bezobjawowego bloku przedsionkowo-komorowego drugiego stopnia Mobitz I.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu obserwowano pojedyncze zdarzenia występujące z opóźnieniem w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, w tym przemijającą asystolię i zgon z niewyjaśnionej przyczyny. Ocena tych przypadków była utrudniona z powodu jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych i (lub) choroby współistniejącej. Związek tych zdarzeń z fingolimodem jest niepewny.

Ciśnienie krwi

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym stosowanie fingolimodu 0,5 mg było związane ze średnim wzrostem ciśnienia krwi ok. 3 mmHg skurczowego i około 1 mmHg rozkurczowego występujące około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Ten wzrost utrzymywał się w miarę kontynuacji leczenia. Nadciśnienie tętnicze raportowano u 6,5% pacjentów otrzymujących fingolimod 0,5 mg i u 3,3% pacjentów otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu przypadki nadciśnienia tętniczego podczas pierwszego miesiąca leczenia i w pierwszym dniu leczenia mogą wymagać zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych lub zaniechania leczenia fingolimodem (patrz także punkt 4.4, Wpływ na ciśnienie krwi).

Czynność wątroby

U dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu fingolimodu. W badaniach klinicznych 8,0% i 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg doświadczyło bezobjawowego zwiększenia aktywności ALT ≥ 3 x GGN (górna granica normy) i 5x GGN, odpowiednio. U niektórych pacjentów ponowne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych miało miejsce po powtórnych podaniu fingolimodu wskazując na związek przyczynowy z produktem leczniczym. W badaniach klinicznych zwiększenie aktywności transaminaz miało miejsce niezależnie od czasu leczenia, chociaż większość występowała w pierwszych 12 miesiącach leczenia. Po zaprzestaniu leczenia fingolimodem aktywność ALT w surowicy powróciła do normy w ciągu około 2 miesięcy. U niewielkiej liczby pacjentów (N = 10 przy dawce 1,25 mg, N = 2 przy dawce 0,5 mg) ze zwiększeniem aktywności ALT ≥ 5 x ULN, którzy kontynuowali leczenie fingolimodem, aktywność ALT wróciła do normy w ciągu około 5 miesięcy (patrz także punkt 4.4, Czynność wątroby).

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego, takie jak udary niedokrwienne i krwotoczne, oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ang. *acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) u pacjentów otrzymujących większe dawki fingolimodu (1,25 lub 5,0 mg).

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu opisywano przypadki napadów drgawkowych, w tym stan padaczkowy.

Zaburzenia naczyniowe

Opisywano rzadkie przypadki zarostowej choroby tętnic obwodowych u pacjentów leczonych fingolimodem w większej dawce (1,25 mg).

Układ oddechowy

Począwszy od pierwszego miesiąca leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej (FEV₁ – ang. *forced expiratory volume*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO – ang. *diffusion capacity for carbon monoxide*), które następnie ulegały stabilizacji. W miesiącu 24., procentowe zmniejszenie przewidywanej wartości FEV₁ względem wartości wyjściowych wynosiło 2,7% dla fingolimodu 0,5 mg i 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zatarła się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DLCO w miesiącu 24. wynosiło 3,3% dla fingolimodu 0,5 mg i 2,7% dla placebo.

Chłoniaki

W badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu obserwowano przypadki różnych typów chłoniaków, w tym zakończony zgonem przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). Częstość występowania chłoniaków (z komórek B i T) była większa w badaniach klinicznych niż spodziewana w ogólnej populacji. Pewne przypadki chłoniaków z komórek T opisywano po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu, w tym chłoniaki skórne z komórek T (ziarniniak grzybiasty).

Zespół hemofagocyтары

Opisywano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocyтарыego (ang., HPS) zakończone zgonem w przebiegu zakażenia u pacjentów leczonych fingolimodem. Zespół hemofagocyтары to rzadka choroba, opisywana w związku z zakażeniami oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi.

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1) profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 lat do poniżej 18 lat) otrzymujących fingolimod w dawce 0,25 mg lub 0,5 mg na dobę był podobny do tego obserwowanego u dorosłych. Jednakże w badaniu tym obserwowano więcej zaburzeń neurologicznych i psychicznych. Należy zachować ostrożność w tej podgrupie pacjentów ze względu na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną z badania klinicznego.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych zgłaszano u 5,6% pacjentów leczonych fingolimodem i u 0,9% pacjentów leczonych interferonem beta-1a.

Depresja i lęk występują ze zwiększoną częstością w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Depresję i lęk obserwowano także u dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem.

Łagodne, pojedyncze przypadki zwiększonego stężenia bilirubiny obserwowano u dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Pojedyncze dawki do 80 razy większe od dawki zalecanej (0,5 mg) były dobrze tolerowane przez zdrowych dorosłych ochotników. Po podaniu 40 mg, 5 z 6 pacjentów zgłaszało łagodny ucisk lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, co klinicznie odpowiadało reaktywności oskrzelików.

Fingolimod może wywoływać bradykardię podczas rozpoczynania leczenia. Zmniejszenie częstości akcji serca zwykle zaczyna się w ciągu godziny od podania pierwszej dawki i jest największe w ciągu 6 godzin. Ujemny efekt chronotropowy fingolimodu trwa ponad 6 godzin i progresywnie ulega zmniejszeniu w trakcie dalszego leczenia (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.4). Donoszono o wolnym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym i pojedynczych przypadkach występowania przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku AV (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeżeli przedawkowanie dotyczy pierwszej ekspozycji na fingolimod ważne jest monitorowanie stanu pacjentów za pomocą ciągłego badania (w czasie rzeczywistym) EKG oraz co godzinny pomiar tętna i ciśnienia krwi, przynajmniej podczas pierwszych 6 godzin (patrz punkt 4.4).

Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę u dorosłych, <55 uderzeń na minutę u dzieci w wieku 12 lat i starszych, lub 60 uderzeń na minutę u dzieci w wieku od 10 lat do poniżej 12 lat, lub jeśli zapis EKG po 6 godzinach od podania pierwszej dawki wskazuje na

wystąpienie nowego bloku AV stopnia co najmniej drugiego, lub jeśli odcinek QT $\geq$ 500 msec, należy przedłużyć monitorowanie co najmniej do następnego dnia, aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie w jakimkolwiek momencie leczenia bloku AV stopnia trzeciego również powinno prowadzić do przedłużenia monitorowania pacjenta przynajmniej przez noc.

Fingolimod nie jest usuwany z organizmu ani poprzez dializę, ani poprzez wymianę osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne.
Kod ATC: L04AA27

Mechanizm działania

Fingolimod jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu w małych nanomolarnych stężeniach wiąże się z receptorem sfingozyno-1-fosforan (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i łatwo przechodzi barierę krew-mózg, aby związać się z receptorem S1P zlokalizowanym na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptoru S1P na limfocytach fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych powodując raczej redystrybucję, a nie utratę limfocytów. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku tej redystrybucji zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, łącznie z prozapalnymi komórkami Th17 do OUN, gdzie mogłyby brać udział w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia *in vitro* wskazują, że fingolimod może działać przez wchodzenie w interakcję z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

Działanie farmakodynamiczne

W ciągu 4-6 godzin po podaniu pierwszej dawki fingolimodu 0,5 mg liczba limfocytów w krwi obwodowej spada do około 75% wartości wyjściowych. Przy dalszym dawkowaniu liczba limfocytów nadal spada przez okres kolejnych 2 tygodni, osiągając minimalną liczbę 500 komórek/mikrolitr lub około 30% wartości wyjściowych. U około osiemnastu procent pacjentów osiąga minimalną liczbę 200 komórek/mikrolitr przynajmniej raz. Mała liczba limfocytów utrzymuje się podczas przewlekłego codziennego podawania leku. Większość limfocytów T i B regularnie trafia do narządów limfatycznych i to są komórki na które przede wszystkim działa fingolimod. Około 15-20% limfocytów T posiada fenotyp pamięci efektorowej i są to komórki ważne dla obwodowego nadzoru immunologicznego. Ponieważ ta część limfocytów zwykle nie podlega krążeniu przez narządy limfatyczne, nie ulegają one wpływowi fingolimodu. Obwodowa liczba limfocytów wzrasta w ciągu kilku dni po zaprzestaniu leczenia fingolimodem i typowy jest powrót do normy w ciągu jednego do dwóch miesięcy. Przewlekłe stosowanie fingolimodu prowadzi do łagodnego spadku liczby limfocytów do około 80% wartości wyjściowych. Fingolimod nie wpływa na liczbę monocytów.

Fingolimod powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego w chwili rozpoczynania leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwuje się w ciągu 6 godzin po podaniu dawki, przy czym 70% przypadków ujemnego efektu chronotropowego występuje pierwszego dnia leczenia. W dalszym stosowaniu częstość akcji serca wraca do wartości wyjściowych w ciągu miesiąca. Spowolnienie częstości akcji serca wywołane przez fingolimod może być odwrócone przez parenteralne dawki atropiny lub izoprenaliny. Salmeterol w postaci wziewnej również wykazuje łagodne dodatnie działanie chronotropowe. Podczas rozpoczynania leczenia fingolimodem zwiększa się liczba przedwcześnie skurczów przedsionkowych, ale nie obserwuje się zwiększenia częstości

występowania migotania/trzepotania przedsionków lub komorowej arytmii bądź ektopii. Leczenie fingolimodem nie jest związane ze zmniejszeniem pojemności minutowej serca. Autonomiczne reakcje serca, w tym dobowe zmiany częstości akcji serca oraz reakcja na wysiłek nie ulegają zmianie pod wpływem leczenia fingolimodem.

S1P4 może częściowo odpowiadać za efekt, ale nie jest głównym receptorem odpowiedzialnym za utratę limfocytów w narządach limfatycznych. Mechanizm powstawania bradykardii i zwężenia naczyń był także badany w warunkach *in vitro* u świnek morskich oraz w aortalnej i tętnicy wieńcowej wyizolowanych od królika. Stwierdzono, że bradykardia może występować głównie za pośrednictwem aktywacji dokomórkowego prostowniczego kanału potasowego typu IKACH lub dokomórkowego prostowniczego kanału potasowego aktywowanego białkiem G (IKACH/GIRK, ang. inward-rectifying potassium channel / G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel), a zwężenie naczyń wydaje się występować przy udziale kinazy Rho i mechanizmu zależnego od wapnia.

Leczenie fingolimodem w pojedynczych i wielokrotnych dawkach 0,5 mg i 1,25 mg przez 2 tygodnie nie wiąże się z wykrywalnym zwiększeniem oporu dróg oddechowych mierzonych za pomocą FEV₁ i wymuszonego przepływu wydechowego (FEF) 25-75. Jednakże pojedyncze dawki fingolimodu $\geq$ 5 mg (10-krotność dawki zalecanej do stosowania) były związane z zależnym od dawki zwiększeniem oporu dróg oddechowych. Leczenie fingolimodem wielokrotnymi dawkami 0,5 mg, 1,25 mg lub 5 mg nie wiąże się z zaburzeniami natlenowania lub desaturacją podczas wysiłku, ani ze zwiększeniem reaktywności dróg oddechowych na metacholinę. U pacjentów leczonych fingolimodem występuje prawidłowa odpowiedź rozkurczowa na podanie wziewnych beta-agonistów.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność fingolimodu wykazano w dwóch badaniach, w których oceniano dawki fingolimodu 0,5 mg i 1,25 mg podawane raz na dobę w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS). Do obydwu badań włączono pacjentów, którzy przeszli $\geq$ 2 epizody choroby w poprzednich dwóch latach lub $\geq$ 1 epizod w poprzednim roku. Stan niepełnosprawności oceniony w skali niewydolności ruchowej (ang. Expanded Disability Status Score, EDSS) wynosił między 0 a 5,5. Trzecie badanie adresowane do tej samej populacji pacjentów zostało ukończone po zarejestrowaniu fingolimodu.

Badanie D2301 (FREEDOMS) było 2-letnim randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniem III fazy obejmującym 1272 pacjentów (n = 425 w grupie dawki 0,5 mg, 429 w grupie dawki 1,25 mg, 418 w grupie placebo). Wiek pacjentów wynosił 37 lat, czas trwania choroby 6,7 lat, punkty EDSS 2,0 (mediany). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy 0,5 mg i 1,25 mg w odniesieniu do żadnego punktu końcowego.

Tabela 1 Badanie D2301 (FREEDOMS): najważniejsze wyniki

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniczne punkty końcowe		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,18**	0,40
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	70% **	46%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach †	17%	24%
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,70 (0,52; 0,96)*	
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych w ciągu 24 miesięcy	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 24. miesiącu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)

Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
--	---------------	-------------

† Progresja niepełnosprawności zdefiniowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach

** p<0,001, *p<0,05 w porównaniu z placebo

Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzano w populacji *intent to treat*. Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny.

Pacjenci, którzy zakończyli 24-miesięczne badanie FREEDOMS mieli możliwość otrzymywania fingolimodu w ramach udziału w badaniu przedłużonym (D2301E1) z zaślepieniem dawkowania leku. Do tego badania włączono w sumie 920 pacjentów (n=331 kontynuowało leczenie dawką 0,5 mg, 289 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 1,25 mg, 155 pacjentów zmieniło leczenie z placebo na dawkę 0,5 mg i 145 pacjentów zmieniło leczenie z placebo na dawkę 1,25 mg). Po 12 miesiącach (miesiąc 36.) w badaniu pozostawało nadal 856 pacjentów (93%). Pomiędzy miesiącem 24. a 36. roczny wskaźnik rzutów (ARR) u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg w badaniu głównym, którzy pozostali na leczeniu dawką 0,5 mg, wyniósł 0,17 (0,21 w badaniu głównym). ARR u pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo na leczenie fingolimodem w dawce 0,5 mg, wyniósł 0,22 (0,42 w badaniu głównym).

Podobne wyniki uzyskano w powtórным, dwuletnim, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy, kontrolowanym placebo z zastosowaniem fingolimodu u 1083 pacjentów (n=358 z dawką 0,5 mg, 370 z 1,25 mg, 355 z placebo) z RRMS (D2309, FREEDOMS 2). Mediany wartości dla wyjściowych parametrów demograficznych wynosiły: wiek 41 lat, czas trwania choroby 8,9 lat, punkty EDSS 2.5.

Tabela 2 **Badanie D2309 (FREEDOMS 2): najważniejsze wyniki**

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniczne punkty końcowe		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,21**	0,40
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	71,5%**	52,7%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach †	25%	29%
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,83 (0,61;1,1)	
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych w ciągu 24 miesięcy	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Mediana (średnia) liczb zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 24. miesiącu	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy	-0,71 (-0,86)**	-1 (-1,28)

† Progresja niepełnosprawności zdefiniowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach

** p<0,001, w porównaniu z placebo

Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzano w populacji *intent to treat*. Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny.

Badanie D2302 (TRANSFORMS) było 1-rocznym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym interferonem beta-1a, podwójnie pozorowanym badaniem fazy III, z udziałem 1280 pacjentów (n=429 w grupie fingolimodu 0,5 mg, 420 w grupie dawki 1,25 mg, 431 w grupie interferonu beta-1a, w dawce 30 mikrogramów we wstrzyknięciu domięśniowym raz w tygodniu). Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 36 lat, czas trwania choroby 5,9 lat, punkty w skali EDSS 2,0. Wyniki pokazano w tabeli 3. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dawkami 0,5 mg i 1,25 mg w stosunku do punktów końcowych badania.

Tabela 3 Badania D2302 (TRANSFORMS): najważniejsze wyniki

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30µg
Kliniczne punkty końcowe		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,16**	0,33
Odsetek pacjentów bez rzutów po 12 miesiącach	83%**	71%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach † Współczynnik ryzyka (95% CI)	6% 0,71 (0,42;1,2)	8%
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych w ciągu 12 miesięcy	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 12. miesiącu	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 12 miesięcy	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)

† Progresja niepełnosprawności zdefiniowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzony po 3 miesiącach

* p<0,01, **p<0,001, w porównaniu z interferonem beta-1a

Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzano w populacji *intent to treat*. Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny.

Pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie główne TRANSFORMS mieli możliwość otrzymywania fingolimodu w ramach uczestnictwa w badaniu przedłużonym (D2302E1) z zaślepieniem dawkowania leku. Do tego badania włączono w sumie 1030 pacjentów, jednak 3 pacjentów z tej grupy nie otrzymało leczenia (n=356 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 0,5 mg, 330 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 1,25 mg, 167 pacjentów zmieniło leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 0,5 mg i 174 pacjentów zmieniło leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 1,25 mg). Po 12 miesiącach (miesiąc 24.) w badaniu nadal uczestniczyło 882 pacjentów (86%). Pomiędzy miesiącem 12. a 24. ARR dla pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg w badaniu głównym, którzy kontynuowali leczenie dawką 0,5 mg, wyniósł 0,20 (0,19 w badaniu głównym). ARR dla pacjentów, którzy zmienili leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 0,5 mg wyniósł 0,33 (0,48 w badaniu głównym).

Zbiorne wyniki badań D2301 i D2302 wykazały konsekwentne, statystycznie istotne zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu z terapią odniesienia w podgrupach wyłonionych względem płci, wieku, wcześniej stosowanego leczenia w stwardnieniu rozsianym, aktywności choroby lub wyjściowego stopnia niesprawności.

Dalsze analizy danych z badań klinicznych wskazują spójne wyniki leczenia w podgrupach pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu podawanego raz na dobę w dawkach 0,25 mg lub 0,5 mg (dobór dawki w oparciu o masę ciała i pomiarach ekspozycji) ustalono w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 10 do <18 lat z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Badanie D2311 (PARADIGMS) było podwójnie zaślepieniem, podwójnie pozorowanym badaniem kontrolowanym aktywnym leczeniem, o elastycznym czasie trwania nieprzekraczającym 24 miesięcy, w którym uczestniczyło 215 pacjentów w wieku od 10 do <18 lat (n=107 otrzymujących fingolimod,

108 otrzymujących interferon beta-1a w dawce 30 mikrogramów we wstrzyknięciach domięśniowych raz w tygodniu).

Mediany charakteryzujące stan wyjściowy to: wiek 16 lat, mediana trwania choroby 1,5 lat, i wynik EDSS 1,5. Większość pacjentów była w fazie 2 lub wyższej w skali Tannera (94,4%) i o masie ciała >40 kg (95,3%). W sumie, 180 pacjentów (84%) ukończyło główną fazę badania (n=99 [92,5%] pacjentów leczonych fingolimodem, 81 [75%] pacjentów leczonych interferonem beta-1a). Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Badanie D2311 (PARADIGSM): najważniejsze wyniki

	Fingolimod 0,25 mg lub 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Kliniczne punkty końcowe	N=107	N=107 [#]
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,122**	0,675
Odsetek pacjentów bez rzutów w ciągu 24 miesięcy	85,7%**	38,8
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Roczny wskaźnik liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 zależnych	n=106	n=102
Skorygowana średnia	4,393**	9,269
Liczba zmian w obrazach T1 zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd na jedno badanie, do 24. miesiąca	n=105	n=95
Skorygowana średnia	0,436**	1,282
Roczny wskaźnik atrofi mózgu od stanu wyjściowego do 24. miesiąca	n=96	n=89
Średnia najmniejszych kwadratów	-0,48*	-0,80

Jeden pacjent randomizowany do interferonu beta-1a w iniekcji nie był w stanie połknąć placebo i wycofany został z badania. Ten pacjent nie został uwzględniony w pełnej analizie danych.

* p<0.05, **p<0.001 w porównaniu do interferonu beta-1a.

Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych były oparte na pełnych wynikach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyczne dane otrzymano od zdrowych dorosłych ochotników, dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerek, i dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Farmakologicznie czynnym metabolitem odpowiedzialnym za skuteczność leku jest fosforan fingolimodu.

Wchłanianie

Fingolimod jest wchłaniany powoli (t_{max} 12-16 godzin) i w dużym stopniu ($\geq 85\%$). Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 93% (95% przedział ufności: 79-111%). Stężenie we krwi w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 1 do 2 miesięcy przy jednorazowym dobowym podawaniu, a stężenia w stanie stacjonarnym są około 10-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Spożycie pokarmu nie wpływa na C_{max} lub ekspozycję (AUC) fingolimodu. C_{max} dla fosforanu fingolimodu było nieco zmniejszone o 34%, ale AUC pozostawało nie zmienione. Stąd też fingolimod może być stosowany bez względu na posiłki (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Fingolimod podlega znacznej dystrybucji w krwinkach czerwonych, a odsetek ich dystrybucji do komórek krwi wynosi 86%. Fosforan fingolimodu charakteryzuje się mniejszym wychwytem w komórkach krwi, wynoszącym <17%. Fingolimod i fosforan fingolimodu wiążą się w dużym stopniu z białkami (>99%).

Fingolimod w znacznym stopniu podlega dystrybucji do tkanek, przy objętości dystrybucji wynoszącej około 1200 ± 260 litrów. W badaniu z udziałem czterech zdrowych ochotników, którym podano dożylnie dawkę znakowanego radioaktywnego analogu fingolimodu wykazano, że fingolimod przenika do mózgu. W badaniu z udziałem 13 mężczyzn ze stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymali fingolimod w dawce 0,5 mg raz na dobę, średnia ilość fingolimodu (i fosforanu fingolimodu) w ejakulacie w stanie stacjonarnym, była 10 000 razy mniejsza niż podana dawka doustna (0,5 mg).

Metabolizm

U ludzi fingolimod jest przekształcany w mechanizmie odwracalnej stereoselektywnej fosforylacji do farmakologicznie czynnego (S)-enantimeru fosforanu fingolimodu. Fingolimod jest eliminowany w procesie biotransformacji oksydacyjnej katalizowanej głównie przez CYP4F2 i prawdopodobnie inne izoenzymy, a następnie podlega rozkładowi do nieaktywnych metabolitów, podobnemu do tego, jaki ma miejsce w przypadku kwasów tłuszczowych. Obserwowano również powstawanie farmakologicznie nieaktywnych, niepolarnych ceramidowych analogów fingolimodu. Główny enzym odpowiedzialny za metabolizm fingolimodu został częściowo zidentyfikowany i może to być albo CYP4F2 lub CYP3A4.

Po jednokrotnym doustnym podaniu fingolimodu znakowanego [^{14}C], głównymi składnikami we krwi, związanymi z fingolimodem, ocenianymi na podstawie ich udziału w AUC do 34 dni po podaniu dawki wszystkich składników znakowanych radioaktywnie są: sam fingolimod (23%), fosforan fingolimodu (10%), nieaktywne metabolity (metabolit M3 kwas karboksylowy (8%), M29 metabolit ceramidowy (9%) i M30 metabolit ceramidowy (7%).

Eliminacja

Klirens fingolimodu z krwi wynosi $6,3 \pm 2,3$ l/godz., ze średnim okresem półtrwania ($t_{1/2}$) 6-9 dni. We krwi stężenia fingolimodu i fosforanu fingolimodu zmniejszają się jednocześnie w fazie końcowej, co daje podobny okres półtrwania dla obu tych substancji.

Po podaniu doustnym około 81% dawki ulega powolnemu wydaleniu z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów. Fingolimod i fosforan fingolimodu nie są wydalone z moczem w postaci niezmienionej, są natomiast głównymi składnikami leku w kale, każdy z nich w ilościach odpowiadających mniej niż 2,5% dawki. Po 34 dniach, możliwe jest odzyskanie 89% podanej dawki.

Liniowość

Stężenia fingolimodu i fosforanu fingolimodu zwiększają się proporcjonalnie do dawki po wielokrotnym podawaniu dawki 0,5 mg lub 1,25 mg raz na dobę.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Farmakokinetyka fingolimodu i fosforanu fingolimodu jest podobna u kobiet i mężczyzn, u pacjentów różnego pochodzenia etnicznego, lub u pacjentów z łagodnym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek.

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopnia A, B i C wg Child-Pugh) nie odnotowano zmiany w C_{max} fingolimodu, ale AUC fingolimodu wzrastało o

12%, 44% i 103%, zależnie od stopnia. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) C_{max} fosforanu fingolimodu był zredukowany o 22%, ale AUC nie było istotnie zmienione. Nie badano farmakokinetyki fosforanu fingolimodu u pacjentów z łagodnym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Czas półtrwania w fazie eliminacyjnej nie był zmieniony u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby, ale był przedłużony o około 50% u pacjentów ze średnim lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Fingolimod nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh klasa C) (patrz punkt 4.4). Fingolimod należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnym i średnim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie ma danych dotyczących doświadczenia klinicznego i danych farmakokinetycznych pacjentów w wieku powyżej 65 roku lat. Fingolimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) stężenie fosforanu fingolimodu wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki w zakresie dawek 0,25 mg i 0,5 mg.

Stężenie fosforanu fingolimodu w stanie stacjonarnym jest o około 25% mniejsze u dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) po codziennym podawaniu dawki 0,25 mg lub 0,5 mg fingolimodu niż stężenie fosforanu fingolimodu u dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg podawanej raz na dobę.

Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa fingolimodu w badaniach przedklinicznych oparto na danych pochodzących od myszy, szczurów, psów i małp. Głównymi narządami docelowymi był układ limfatyczny (limfopenia i zanik tkanki limfoidalnej), płuca (przyrost masy, hipertrofia mięśni gładkich w połączeniu oskrzelikowo-pęcherzykowym), i serce (ujemny efekt chronotropowy, wzrost ciśnienia krwi, zmiany okołonaczyniowe i zwyrodnienie mięśnia sercowego) u kilku gatunków; naczynia krwionośne (waskulopatia) tylko u szczurów po podaniu dawek 0,15 mg/kg mc. i większych w dwuletnim badaniu, co stanowi około 4-krotność ekspozycji układowej u ludzi (AUC) po podaniu dawki 0,5 mg na dobę.

Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze w 2-letnim badaniu biologicznym na szczurach, którym podawano fingolimod doustnie w dawkach do maksymalnej tolerowanej dawki 2,5 mg/kg mc., odpowiadającej około 50-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg. Jednak w 2-letnim badaniu na myszach stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków złośliwych przy dawkach 0,25 mg/kg mc. i większych, odpowiadających około 6-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę. W badaniach na zwierzętach fingolimod nie wykazywał własności mutagennych lub klastogennych.

Fingolimod nie miał wpływu na liczbę plemników lub płodność u samców i samic szczura w najwyższej testowanej dawce (10 mg/kg), która stanowi około 150-krotny margines w porównaniu do ekspozycji u człowieka (AUC) przy dziennej dawce 0,5 mg.

Fingolimod był teratogenem u szczurów przy dawce 0,1 mg/kg lub wyższych. Ekspozycja szczurów przy tej dawce odpowiada ekspozycji u człowieka przy dawce terapeutycznej (0,5 mg). Najczęściej występującymi wadami rozwojowymi był przetrwały pień tętniczy i wady przegrody komorowej. Teratogeny potencjał u królików nie mógł być w pełni oceniony, jednakże obserwowano zwiększoną śmiertelność embrionów i płodów przy dawkach 1,5 mg/kg i wyższych i zmniejszone przeżycie

płodów jak również opóźnienie w rozwoju przy dawce 5 mg/kg. W tych dawkach ekspozycja u królików była podobna do tej u pacjentów.

U szczurów przeżycie miotu pokolenia F1 było zmniejszone w pierwszym okresie poporodowym przy dawkach nie działających toksycznie na matki. Jednakże leczenie fingolimodem pozostawało bez wpływu na wagę ciała, rozwój, zachowanie i płodność.

Fingolimod jest wydzielany z mlekiem podczas laktacji osiągając stężenia 2 i 3-krotnie wyższe aniżeli stężenia w osoczu matek. U ciężarnych królików fingolimod i jego metabolity przechodzą przez barierę krew-mózg.

Badania na młodych osobnikach zwierząt

Wyniki dwóch badań dotyczących toksyczności przeprowadzonych na młodych osobnikach szczurów wykazały niewielki wpływ na odpowiedź neurobehawioralną, opóźnione dojrzewanie płciowe i zmniejszoną odpowiedź immunologiczną na powtarzane bodźcowanie hemocyaniną (ang. *keyhole limpet haemocyanin*, KLH), które nie uznano za działania niepożądane. Ogółem, związane z leczeniem działania fingolimodu na młode osobniki zwierząt były podobne z jego działaniami do tych występujących u dorosłych szczurów w podobnych przedziałach dawkowania, z wyjątkiem zmian w mineralnej gęstości kości i zaburzeń neurobehawioralnych (osłabiona reakcja wzdrygnięcia na zaskakujący bodziec akustyczny) obserwowanych po podaniu w dawkach 1,5 mg/kg mc. i większych młodym osobnikom zwierząt przy braku hipertrofii mięśni gładkich w płucach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki:

Celuloza mikrokryształiczna
Talk

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek, żółty (E 172)

Tusz do nadruku:

Szelak
Glikol propylenowy
Roztwór amoniaku, skoncentrowany
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek, czarny (E 172).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierający 28 kapsułek, twardych w tekturowym pudełku.

Blister OPA/Aluminium/PE i środek pochłaniający wilgoć/Aluminium zawierający 28 kapsułek, twardych w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SOLINEA Sp. z o.o. Sp. K.
Elizówka 65, Hala I
21-003 Ciecierzyn
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26502

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

05-07-2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26-06-2023