

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fingolimod Glenmark, 0,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera fingolimodu chlorowodorek co odpowiada 0,5 mg fingolimodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Biały lub prawie biały proszek w żelatynowej kapsułce twardej składającej się z żółtego nieprzezroczystego wieczka i białego nieprzezroczystego korpusu. Kapsułka ma długość $15,9 \pm 3$ mm, z oznakowaniem "0.5 mg" nadrukowanym czarnym tuszem na wieczku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fingolimod Glenmark jest wskazany jako lek modyfikujący przebieg choroby w monoterapii wysoce aktywnej postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych o masie ciała powyżej 40 kg:

- Pacjenci z wysoce aktywną chorobą pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu wypłukiwania leku z organizmu, patrz punkty 4.4 i 5.1).
- lub
- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, zdefiniowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niepełnosprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach 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 Glenmark to jedna kapsułka o mocy 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) o masie ciała >40 kg zalecana dawka to jedna kapsułka o mocy 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

Dzieci i młodzież, którzy rozpoczęli leczenie kapsułkami o mocy 0,25 mg i następnie uzyskali stabilną masę ciała powyżej 40 kg, powinni zmienić dawkę na kapsułkę o mocy 0,5 mg.

Nie wszystkie schematy dawkowania można uzyskać za pomocą tej mocy produktu leczniczego.

Dostępne są inne produkty lecznicze zawierające fingolimod.

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

Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta po podaniu pierwszej dawki, jak podczas rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony powyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Fingolimod Glenmark u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Fingolimod nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w kluczowych badaniach rejestracyjnych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Na podstawie badań farmakologii klinicznej nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Fingolimod Glenmark nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak rozpoczynając leczenie u tych pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Fingolimod Glenmark u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Brak dostępnych danych.

Istnieje bardzo niewielka liczba danych dotyczących dzieci w wieku 10-12 lat (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Fingolimod Glenmark można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami (patrz punkt 5.2).

Kapsułki należy zawsze połykać w całości, nie otwierając ich.

4.3 Przeciwwskazania

- Zespół niedoboru odporności.
- Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z niedoborem odporności (w tym także osoby obecnie przyjmujące leki immunosupresyjne lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia).
- Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica).
- Aktywne złośliwe choroby nowotworowe.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh).
- Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznicza bolesna, udar lub przejściowy atak niedokrwienny, zaostrzenie przewlekłej niewydolności

- serca (wymagające leczenia szpitalnego) lub niewydolność serca klasy III lub IV wg New York Heart Association (NYHA) (patrz punkt 4.4)
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami przeciwytrzymicznymi klasy Ia lub klasy III (patrz punkt 4.4).
 - Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie korzystają z rozrusznika serca (patrz punkt 4.4)
 - Pacjenci z wyjściowym odstępem QTc ≥ 500 ms (patrz punkt 4.4).
 - U kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).
 - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z opóźnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Po podaniu pierwszej dawki, akcja serca ulega spowolnieniu w ciągu godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w ciągu 6 godzin. Działanie to po podaniu dawki utrzymuje się w kolejnych dniach, chociaż jest ono zazwyczaj mniej nasilone i przeważnie ustępuje w ciągu następnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca średnio wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Jednak u pojedynczych pacjentów częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były zazwyczaj przemijające i przebiegały bezobjawowo. Zwykle nie wymagały leczenia i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszeniu częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu można przeciwdziałać przez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.

U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Glenmark. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku występowania objawów bradykardii z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie monitorowania ciągłego (w czasie rzeczywistym) za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie.

Zaleca się zachowanie takich samych środków ostrożności, gdy u pacjentów zmienia się leczenie z dawki dobowej 0,25 mg na 0,5 mg.

Jeśli po podaniu dawki wystąpią objawy związane z bradyarytmią, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeśli podczas monitorowania po podaniu pierwszej dawki pacjent będzie wymagał interwencji farmakologicznej, 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 Glenmark.

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (zakładając, że maksymalne farmakologiczne działanie na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 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 i młodzieży w wieku od 10 lat 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 ms, należy przedłużyć monitorowanie (pacjenta należy monitorować co najmniej do następnego dnia), aż do ustąpienia tych objawów. Jeśli blok przedsionkowo-komorowy III stopnia wystąpi w jakimkolwiek momencie, to monitorowanie również należy przedłużyć (pacjenta należy monitorować co najmniej do następnego dnia).

Po wznowieniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark 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 Glenmark. Jeśli leczenie zostało przerwane, to zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak po podaniu pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.2).

U dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem bardzo rzadko zgłaszano przypadki inwersji załamka T. Jeśli wystąpi inwersja załamka T, lekarz powinien sprawdzić, czy nie towarzyszą jej przedmiotowe lub podmiotowe objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaleca się konsultację kardiologiczną.

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca lub istotnej bradykardii produkt leczniczy Fingolimod Glenmark nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem zatokowo-predsionkowym, wystąpieniem objawowej bradykardii w wywiadzie, nawracających omdleń lub zatrzymaniem akcji serca lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc > 470 ms [dorośli mężczyźni], QTc > 460 ms [dzieci i młodzież płci żeńskiej] lub > 450 ms [dorośli mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej]), niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym (patrz także punkt 4.3). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Fingolimod Glenmark należy rozważać tylko, jeśli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko, a przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta. Podczas rozpoczynania leczenia zaleca się przedłużone monitorowanie pacjenta co najmniej do następnego dnia (patrz także punkt 4.5).

Stosowania fingolimodu nie badano u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes* u pacjentów z bradykardią (patrz punkt 4.3).

Doświadczenie w stosowaniu fingolimodu jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, inhibitory kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil, diltiazem lub iwabradyna) lub inne substancje, które mogą zmniejszać częstość akcji serca (np. digoksyna, produkty hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca (patrz także punkt 4.8 „Bradyarytmia”), jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje (patrz także punkt 4.5). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Fingolimod Glenmark należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark, to przed rozpoczęciem terapii, należy skonsultować się z kardiologiem w celu zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi, które nie powodują zmniejszenia częstości akcji serca. Jeśli nie można przerwać podawania leków zmniejszających częstość akcji serca, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki, zaleca się przedłużenie monitorowania co najmniej 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, podczas utrzymującego się ujemnego działania chronotropowego, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QTcI, z górną granicą 90% CI ≤ 13,0 ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QTcI. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchyłeń w QTcI, bądź to bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem.

Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach dotyczących stwardnienia rozsianego, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych.

Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.

Działania immunosupresyjne

Fingolimod ma działanie immunosupresyjne, co sprawia, że pacjenci są podatni na ryzyko zakażenia, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być śmiertelne oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów, szczególnie tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W przypadku podejrzenia ryzyka, lekarz rozważy zakończenie leczenia na podstawie oceny każdego indywidualnego przypadku (patrz także punkt 4.4 „Zakażenia” i „Nowotwory skóry” oraz punkt 4.8 „Chłoniaki”).

Zakażenia

Główne działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Fingolimod Glenmark polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Działanie to wynika z odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w 3. miesiącu, a później przynajmniej raz w roku oraz gdy wystąpią objawy zakażenia. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$, powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u pacjentów z całkowitą liczbą limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark należy opóźnić u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.

Działanie produktu leczniczego Fingolimod Glenmark na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Fingolimod Glenmark należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie terapeutyczne jeśli wystąpią objawy zakażenia. W razie badania pacjenta w kierunku podejrzanego ciężkiego zakażenia należy uwzględnić konsultację z lekarzem specjalizującym się w leczeniu zakażeń. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark.

Należy rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią.

Eliminacja fingolimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia może trwać do dwóch miesięcy, w związku z czym ostrożność względem wystąpienia objawów zakażenia należy zachować do końca tego okresu. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów zakażenia do dwóch miesięcy od zakończenia leczenia fingolimodem.

Zakażenie herpeswirosem

Po zastosowaniu leku w dowolnym momencie leczenia występowały poważne, zagrażające życiu, a czasami zakończone śmiercią przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane herpeswirosem i zwykłej opryszczki oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Jeśli wystąpi zapalenie mózgu, zapalenie opon lub zapalenie opon i mózgu należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Fingolimod Glenmark i zastosować leczenie odpowiednie dla danego zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie należy przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i

półpaśca (VZV- ang. *varicella zoster virus*). U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark (patrz punkt 4.8). Aby umożliwić rozwinięcie pełnego działania szczepionki, leczenie produktem leczniczym Fingolimod Glenmark należy rozpocząć 1 miesiąc po szczepieniu.

Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych

Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego), niekiedy zakończone śmiercią, występujące po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany (patrz punkt 4.8). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. bólem głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielodyscyplinarną (np. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych).

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) (patrz punkt 4.8). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywoływanym przez wirus Johna Cunninghama (JCV), które może prowadzić do śmierci lub ciężkiej niepełnosprawności. Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab. Chociaż szacunkowe ryzyko wydaje się wzrastać wraz z narastającą w czasie ekspozycją na lek, dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany. Inne przypadki PML wystąpiły u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem, którego związek z PML jest znany. PML może wystąpić tylko w obecności zakażenia JCV. Wykonując badania na obecność JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu limfopenii na dokładność badań na obecność przeciwciał przeciwko JCV u pacjentów leczonych fingolimodem. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy uzyskać wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonanego w ciągu 3 miesięcy), dla późniejszego porównania. Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne przed wystąpieniem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany wskazujące na PML. MRI może być częścią nasilonego monitorowania u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia 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. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykluczenia PML.

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego

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 do obrotu. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące szczepienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, w tym wykonanie cytologii, zgodnie ze standardami postępowania.

Obrzęk płamki

Obrzęk płamki z objawami zaburzeń widzenia lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg, występował on głównie w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia (patrz punkt 4.8). Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki.

U pacjentów z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz u pacjentów z cukrzycą ryzyko obrzęku płamki jest większe (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 Glenmark.

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

Czynność wątroby

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). Zgłaszano także przypadki ostrej niewydolności wątroby wymagające przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotne uszkodzenie wątroby. Objawy uszkodzenia wątroby obejmujące znacznie zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w surowicy i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej występowały już po dziesięciu dniach od podania pierwszej dawki i były także zgłaszane po długotrwałym stosowaniu. W badaniach klinicznych u 8,0% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg odnotowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) co najmniej 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z 1,9% pacjentów z grupy placebo. Zwiększenie aktywności transaminaz stanowiące 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli wystąpiło zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych ponad 5-krotnie powyżej 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 odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem.

Stosowania fingolimodu nie badano u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów nie należy stosować produktu leczniczego Fingolimod Glenmark (patrz punkt 4.3).

Ze względu na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się 5-krotnie powyżej GGN, badania kontrolne należy przeprowadzać częściej, w tym pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej (ALP). Po wielokrotnym potwierdzeniu zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o więcej niż 5-krotnie powyżej GGN, leczenie produktem leczniczym Fingolimod Glenmark należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko w przypadku, gdy aktywność transaminazy wątrobowej wróci do normy.

W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczką i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy zbadać aktywność enzymów wątrobowych i przerwać podawanie produktu leczniczego Fingolimod Glenmark, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby (np. aktywność transaminaz wątrobowych 5-krotnie powyżej GGN i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy). Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy uda się określić inną przyczynę uszkodzenia wątroby czy nie oraz od korzyści dla pacjenta wynikających z podjęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem związanym z nawrotem zaburzeń czynności wątroby.

Chociaż brak dowodów wskazujących, że pacjenci z wcześniej przebytą chorobą wątroby są w grupie

zwiększonego ryzyka wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania produktu leczniczego Fingolimod Glenmark, należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Fingolimod Glenmark u pacjentów ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie.

Wpływ na ciśnienie krwi

Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wyłączeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem fingolimodu do obrotu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia fingolimodem pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem.

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego z udziałem pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Zwiększenie ciśnienia po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania fingolimodu. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo, nadciśnienie tętnicze jako działanie niepożądane zgłaszano u 6,5% pacjentów stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia fingolimodem.

Działania na układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV₁) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano w 1. miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Fingolimod Glenmark 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 dopuszczeniu fingolimodu do obrotu, rzadko zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) po zastosowaniu dawki 0,5 mg (patrz punkt 4.8). Do zgłaszanych objawów należał nagły silny ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), należy przerwać leczenie produktem leczniczym Fingolimod Glenmark.

Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu u pacjentów zmieniających leczenie z teriflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie fingolimodem. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Fingolimod Glenmark należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark zaleca się wykonanie pełnego badania krwi, aby stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (np. cytopenii).

Leczenie fingolimodem może być na ogół rozpoczynane bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub glatirameru octanem. U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark należy uwzględnić wystarczający okres wypłukiwania leku z organizmu, w czasie którego wyniki badania krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia.

Ze względu na długi okres półtrwania natalizumabu, po przerwaniu leczenia jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Teriflunomid jest również wolno usuwany z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji, klirens teriflunomidu z osocza może trwać od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teriflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu eliminacji leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teriflunomidu na leczenie produktem leczniczym

Fingolimod Glenmark, należy zachować ostrożność ze względu na nakładanie się działań na układ immunologiczny pacjenta.

Alemtuzumab wywiera silne i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark po leczeniu alemtuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego pacjenta.

Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu.

Jednoczesne stosowanie z silnymi lekami indukującymi CYP450

Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

Nowotwory złośliwe

Nowotwory złośliwe skóry

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

W związku z ryzykiem 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 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 Epsteina-Barra (EBV). U pacjentów z podejrzeniem chłoniaka należy zakończyć leczenie produktem Fingolimod Glenmark.

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. Podczas ciężkich rzutów należy wykonać badanie MRI, aby wykluczyć występowanie zmian guzopodobnych. Lekarz powinien w każdym przypadku rozważyć przerwanie leczenia produktu leczniczego Fingolimod Glenmark, biorąc pod uwagę indywidualne korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

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

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych pacjentów po przerwaniu leczenia fingolimodem rzadko obserwowano nawrót aktywności choroby. Nawrót choroby na ogół obserwowano w ciągu 12 tygodni po przerwaniu leczenia fingolimodem, ale zgłaszano go także w okresie do 24 tygodni po zakończeniu leczenia fingolimodem. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas przerywania leczenia fingolimodem. Jeśli zakończenie leczenia fingolimodem uznaje się za konieczne,

należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu zdrowia, a pacjentów należy monitorować w celu wykrycia 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 Glenmark, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu (patrz punkt 5.2). U większości pacjentów liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.1) chociaż u niektórych pacjentów całkowity powrót do wartości wyjściowych może być znacząco dłuższy. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

Należy również zachować ostrożność podczas przerywania leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia (patrz punkt „Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) po zakończeniu leczenia fingolimodem” powyżej). W razie konieczności przerwania leczenia produktem Fingolimod Glenmark, należy w tym czasie monitorować stan pacjentów pod kątem wystąpienia objawów właściwych dla efektu z odbicia.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest podobny, jak u pacjentów dorosłych i dlatego ostrzeżenia i środki ostrożności stosowane u pacjentów dorosłych mają zastosowanie również u dzieci i młodzieży.

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

- Należy zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki (patrz „Bradyarytmia” powyżej). Takie same środki ostrożności, jak po podaniu pierwszej dawki są zalecane, gdy pacjenci zmieniają dawkę dobową z 0,25 mg na 0,5 mg.
- W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych, lęku, obniżonego nastroju i depresji były zgłaszane z większą częstotnością u pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem beta-1a. Należy zachować ostrożność w tej podgrupie pacjentów (patrz „Dzieci i młodzież” w punkcie 4.8).
- U dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem zgłaszano pojedyncze przypadki zwiększenia stężenia bilirubiny o łagodnym przebiegu.
- Zaleca się, by u dzieci i młodzieży ukończono wszystkie szczepienia zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark (patrz „Zakażenia” powyżej).
- Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku 10-12 lat, o masie ciała poniżej 40 kg lub w stadium < 2 w skali Tannera (patrz punkt 4.8 i 5.1). Należy zachować ostrożność w tych podgrupach pacjentów ze względu na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną z badania klinicznego.
- Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne nie powinny być jednocześnie stosowane ze względu na ryzyko ich addycyjnego działania na układ immunologiczny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas przejścia z długotrwałego leczenia substancjami wpływającymi na układ immunologiczny, takimi jak natalizumab, teriflunomid lub mitoksantron (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych w stwierdzeniu rozsianym jednoczesne leczenie rzutów krótkimi kuracjami

kortykosteroidami nie było związane ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń.

Szczepienie

Podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark i do dwóch miesięcy po jego zakończeniu, szczepienia mogą być mniej skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może nieść ze sobą ryzyko wystąpienia zakażeń i dlatego należy unikać tych szczepionek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Substancje wywołujące bradykardie

Fingolimod badano w skojarzeniu z atenololem i diltiazemem. W przypadku stosowania fingolimodu z atenololem w badaniu interakcji u zdrowych ochotników, częstość akcji serca zmniejszała się dodatkowo o 15% na początku leczenia fingolimodem, natomiast działania tego nie obserwowano po zastosowaniu diltiazemu. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne lub inne substancje mogące spowalniać częstość akcji serca, takie jak leki przeciwartmicyjne klasy Ia i III, antagoniści kanału wapniowego (takie jak werapamil lub diltiazem), iwabradyna, digoksyna, antagoniści cholinesterazy lub pilokarpina, ze względu na ich możliwy addytywny wpływ na częstość akcji serca (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark u tych pacjentów, należy skonsultować się z kardiologiem w celu 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 mieć udział w jego metabolizmie, szczególnie w przypadku silnej indukcji CYP3A4. Nie należy spodziewać się, by silne inhibitory białek transportowych miały wpływ na usuwanie fingolimodu. Jednoczesne podawanie fingolimodu z ketokonazolem powodowało zwiększenie ekspozycji (AUC) poprzez hamowanie CYP4F2 na fingolimod i fosforan fingolimodu o 1,7 razy. Należy zachować ostrożność stosując substancje, które mogą hamować CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, 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 wartości AUC fingolimodu i jego metabolitu o około 40%. Inne silne induktory enzymu CYP3A4, na przykład ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina, efawirenz i ziele dziurawca zwyczajnego mogą zmniejszać wartość AUC fingolimodu i jego metabolitu przynajmniej w takim samym stopniu. Może to wpływać niekorzystnie na skuteczność leku, dlatego należy zachować ostrożności stosując te substancje jednocześnie. Leczenie skojarzone z produktami dziurawca zwyczajnego nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne fingolimodu z innymi substancjami

Istnieje małe prawdopodobieństwo, by fingolimod wchodził w interakcje z substancjami usuwanymi głównie za pośrednictwem enzymów CYP450 lub substratów głównych białek transportowych.

Jednoczesne podawanie fingolimodu i cyklosporyny nie powodowało żadnych zmian w ekspozycji na cyklosporynę lub fingolimod. Dlatego nie należy spodziewać się, by fingolimod zmieniał farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie fingolimodu i doustnych produktów antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu lub lewonorgestrelu) nie powodowało żadnych zmian w ekspozycji na doustne produkty antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi produktami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny, jednak nie należy spodziewać się, by fingolimod miał wpływ na ekspozycję na te substancje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet

Fingolimod jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.3). Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym wymagany jest negatywny wynik testu ciążowego, należy również udzielić informacji dotyczących poważnego ryzyka dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark, ponieważ eliminacja fingolimodu z organizmu trwa około 2 miesiące od zakończenia leczenia (patrz punkt 4.4).

Szczególne sposoby postępowania opisane są również w Pakiecie Informacji dla Lekarza. Procedury te muszą być wprowadzone przed przepisaniem fingolimodu pacjentkom oraz w trakcie leczenia.

Przerywając leczenie fingolimodem z powodu planowania ciąży należy uwzględnić możliwy nawrót aktywności choroby (patrz punkt 4.4).

Ciąża

W oparciu o doświadczenie w stosowaniu u ludzi, dane zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazują, że stosowanie fingolimodu 2-krotne zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych, kiedy jest stosowany w ciąży w porównaniu z odsetkiem obserwowanym w populacji ogólnej (2-3%; EUROCAT).

Najczęściej zgłaszane wady wrodzone obejmują:

- Wrodzoną chorobę serca, taką jak ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i międzykomorowej, tetralogię Fallota
- Wady rozwojowe nerek
- Wady 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 ubytek przegrody międzykomorowej (patrz punkt 5.3). Ponadto, wiadomo że receptor, na który wpływa fingolimod (receptor sfingozyno-1-fosforanu) uczestniczy w tworzeniu się naczyń podczas embriogenezy.

W konsekwencji, fingolimod jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Leczenie fingolimodem należy przerwać 2 miesiące przed planowaną ciążą (patrz punkt 4.4). Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia, fingolimod należy odstawić. Należy udzielić pacjentce porady medycznej dotyczącej ryzyka wystąpienia szkodliwego wpływu na płód związanego z leczeniem oraz przeprowadzić 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 fingolimodu u niemowląt karmionych piersią, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Fingolimod Glenmark nie powinny karmić piersią.

Płodność

Dane pochodzące z badań przedklinicznych nie wskazują, by stosowanie fingolimodu było związane ze zwiększeniem ryzyka zmniejszenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Jednak, podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark sporadycznie

mogą wystąpić zawroty głowy lub senność. Podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Fingolimod Glenmark zaleca się, by pacjenci pozostawali pod obserwacją przez 6 godzin (patrz punkt 4.4 Bradyarytmia).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (występowanie $\geq 10\%$) podczas stosowania dawki 0,5 mg to ból głowy (24,5%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (15,2%), biegunka (12,6%), kaszel (12,3%), grypa (11,4%), zapalenie zatok (10,9%) i ból pleców (10,0%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i wynikające z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu pochodziły zarówno ze zgłoszeń spontanicznych jak i z danych literaturowych. Częstość ich występowania przedstawiono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Grypa Zapalenie zatok
Często:	Zakażenia 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:	Małopłytkowość
Częstość nieznana:	Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna*** Obrzęki obwodowe***
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po 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
Zaburzenia serca	
Często:	Bradykardia Blok przedsionkowo-komorowy
Bardzo rzadko:	Inwersja załamka T***
Zaburzenia naczyń	
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 wątroby i dróg żółciowych	
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:	Osłabienie
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginianowej (AST))
Często:	Zmniejszenie masy ciała*** Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi
Niezbyt często:	Zmniejszenie liczby neutrofilów
* 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 fingolimodu do obrotu (patrz punkt 4.4). *** Działania niepożądane pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa **** Kategorie częstości i ocena ryzyka zostały ustalone na podstawie szacunkowej ekspozycji ponad 24 000 pacjentów na fingolimod w dawce 0,5 mg we wszystkich badaniach klinicznych.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym całkowita częstość zakażeń (65,1%) po podaniu dawki 0,5 mg była podobna jak po podaniu placebo. Jednak, u pacjentów leczonych fingolimodem częściej występowały zakażenia dolnych dróg oddechowych, głównie zapalenie oskrzeli oraz w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami i zapalenie płuc.

Zgłaszano przypadki rozsianego zakażenia herpeswirusami, w tym przypadki śmiertelne, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg.

Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano przypadki zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, np. wirusami (np. wirusem ospy wietrznej i półpaśca [VZV], wirusem JC [Johna Cunninghama] wywołującym postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, wirusem opryszczki pospolitej [HSV]), grzybami (np. kryptokokami, w tym kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych) lub bakteriami (np. atypowymi mykobakteriami), 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 zgłaszano podczas leczenia fingolimodem po wprowadzeniu do obrotu. Ze względu na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące szczepienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, w tym wykonanie cytologii, zgodnie ze standardami postępowania.

Obrzęk płamki

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym obrzęk płamki występował u 0,5% pacjentów leczonych zalecanymi dawkami 0,5 mg oraz u 1,1% pacjentów leczonych większą dawką 1,25 mg. Większość tych przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy pacjenci zgłaszali takie objawy jak niewyraźne widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych pacjentów obrzęk płamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk płamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia fingolimodem. Nie oceniano ryzyka nawrotu po wznowieniu leczenia.

Częstość występowania obrzęku płamki jest większa u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (u 17% pacjentów z wcześniejszym zapaleniem błony naczyniowej oka w porównaniu do 0,6% bez takiego wywiadu). Nie badano stosowania fingolimodu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i cukrzycą, u których ryzyko wystąpienia obrzęku płamki jest większe (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 2-krotne zwiększenie częstości występowania obrzęku płamki.

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 rzadko obserwowano częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę u osób dorosłych i poniżej 50 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w ciągu miesiąca ciągłego leczenia. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych pacjentów występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i (lub) kołatania serca, które ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniach klinicznych w stwardnieniu 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 przyjmujących fingolimod w dawce 0,5 mg, u 2,8% pacjentów przyjmujących domięśniowo interferon

beta-1a oraz u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo- komorowy drugiego stopnia wykryto u mniej niż 0,2% pacjentów dorosłych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas sześciogodzinnej obserwacji od podania pierwszej dawki fingolimodu. Stan pacjentów samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku 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 w dawce 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia.

Po wprowadzeniu fingolimodu 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 w dawce 0,5 mg było związane ze średnim zwiększeniem o około 3 mmHg skurczowego ciśnienia krwi oraz o około 1 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowanym około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Wzrost ten utrzymywał się w miarę kontynuowania terapii. Nadciśnienie zgłaszano u 6,5% pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia fingolimodu (patrz także punkt 4.4, Wpływ na ciśnienie krwi).

Czynność wątroby

U pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi o $\geq 3 \times$ GGN (górną granicę normy) i $\geq 5 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 8,0% oraz 1,8% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg. U niektórych pacjentów ponowne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych wystąpiło po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z produktem leczniczym. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy powróciła do wartości wyjściowych w ciągu około 2 miesięcy po odstawieniu fingolimodu. U niewielkiej liczby pacjentów (N=10 po dawce 1,25 mg, N=2 po dawce 0,5 mg), u których wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) $\geq 5 \times$ GGN, którzy kontynuowali leczenie fingolimodem, aktywność enzymów wróciła do wartości wyjściowych po około 5 miesiącach (patrz także punkt 4.4, Czynność wątroby).

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych rzadko zgłaszano zdarzenia dotyczące układu nerwowego u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 lub 5,0 mg), w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM, ang. *acute disseminated encephalomyelitis*).

Przypadki drgawek, w tym stanu padaczkowego zgłaszano po zastosowaniu fingolimodu w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zaburzenia naczyńniowe

Rzadkie przypadki zarostowej choroby tętnic obwodowych występowały u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 mg).

Układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem, począwszy od 1. miesiąca, obserwowano nieznaczne, zależne od dawki

zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej (FEV1 - ang. *forced expiratory volume*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DLCO - ang. *diffusion capacity for carbon monoxide*), które następnie utrzymywały się. W 24. miesiącu, procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV1 względem wartości wyjściowych wynosiło 2,7% dla fingolimodu w dawce 0,5 mg oraz 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zmniejszyła się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DLCO w miesiącu 24. wyniosło 3,3% dla fingolimodu w dawce 0,5 mg oraz 2,7% dla placebo.

Chłoniaki

Obserwowano przypadki różnych typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). Częstość występowania chłoniaków nieziarniczych (z komórek B i T) po zastosowaniu fingolimodu była większa w badaniach klinicznych niż wartość spodziewana w populacji ogólnej. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano także pewne przypadki chłoniaków z komórek T, w tym chłoniaki skórne z limfocytów T (ziarniniak grzybiasty) (patrz także punkt 4.4. Nowotwory złośliwe).

Zespół hemofagocytarny

U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytarnego zakończone zgonem w przebiegu zakażeń. Zespół hemofagocytarny 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 do mniej niż 18 lat) otrzymujących fingolimod w dawce 0,25 mg lub 0,5 mg na dobę był na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów dorosłych. W badaniu tym jednak 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 oraz u 0,9% pacjentów leczonych interferonem beta-1a.

Wiadomo, że w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym depresja i lęk występują z większą częstością. Depresję i lęk zgłaszano także u dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem.

U pacjentów stosujących fingolimod zgłaszano pojedyncze przypadki łagodnego wzrostu stężenia bilirubiny.

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, faks: + 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 dawki 40 mg, 5 z 6 pacjentów zgłaszało łagodny ucisk lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, co klinicznie odpowiadało reaktywności drobnym oskrzelom.

Fingolimod może wywoływać bradykardię podczas rozpoczynania leczenia. Zmniejszenie częstości akcji serca zazwyczaj występuje w ciągu jednej godziny od podania pierwszej dawki i jest największe w ciągu 6 godzin. Ujemne działanie chronotropowe fingolimodu utrzymuje się dłużej niż przez 6 godzin, zmniejszając się stopniowo w kolejnych dniach leczenia (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.4). Zgłaszano wolne przewodzenie przedsionkowo-komorowe i pojedyncze przypadki przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli przedawkowanie jest jednocześnie pierwszym narażeniem na fingolimod, ważne jest, by monitorować stan pacjentów za pomocą ciągłego (w czasie rzeczywistym) badania EKG oraz cogodzinnego pomiaru tętna i ciśnienia krwi, co najmniej przez pierwszych 6 godzin (patrz punkt 4.4).

Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę u osób 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 po 6 godzinach od podania pierwszej dawki wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego stopnia co najmniej II, lub jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 ms, należy przedłużyć monitorowanie co najmniej do następnego dnia, aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego stopnia III w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym do następnego dnia monitorowaniem pacjenta.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, modulatory receptora sfingozyny-1-fosforanu (S1P), kod ATC: L04AE01

Mechanizm działania

Fingolimod jest modulatorem receptora sfingozyny-1-fosforanu. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fingolimodu fosforanu. Fingolimodu fosforan wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem sfingozyny-1-fosforanu (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, następnie wiąże się z receptorem sfingozyny-1-fosforanu, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fingolimodu fosforan blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i badania *in vitro* wskazują, że fingolimod może również działać poprzez interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

Działanie farmakodynamiczne

W ciągu 4-6 godzin po podaniu pierwszej dawki 0,5 mg fingolimodu liczba limfocytów zmniejsza się do około 75% wartości wyjściowych we krwi obwodowej. W miarę codziennego dalszego stosowania liczba limfocytów nadal zmniejsza się w okresie kolejnych dwóch tygodni, osiągając minimalne wartości około 500 komórek/mikrolitr lub około 30% wartości wyjściowych. U około 18% pacjentów minimalną liczbę limfocytów wynoszącą poniżej 200 komórek/mikrolitr odnotowano co najmniej raz. Mała liczba limfocytów utrzymuje się podczas ciągłego codziennego podawania leku. Większość limfocytów T i B regularnie migruje przez narządy limfatyczne i to właśnie głównie na te komórki działa fingolimod. Około 15-20% limfocytów T posiada fenotyp efektorowych komórek pamięci, istotnych dla obwodowego nadzoru immunologicznego. Ponieważ limfocyty te zazwyczaj nie przechodzą przez narządy limfatyczne, nie ulegają one wpływowi fingolimodu. Widoczne zwiększenie liczby limfocytów obwodowych występuje w ciągu kilku dni od przerwania leczenia fingolimodem, a powrót do wartości wyjściowych ma miejsce w ciągu jednego do dwóch miesięcy.

Ciągłe podawanie fingolimodu prowadzi do łagodnego zmniejszenia się liczby neutrofilów 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 zmniejszenie częstości akcji serca obserwuje się w ciągu 6 godzin od podania dawki, przy czym 70% przypadków ujemnego działania chronotropowego występuje pierwszego dnia leczenia. W miarę kontynuacji leczenia, w ciągu jednego miesiąca częstość akcji serca wraca do wartości wyjściowych. Zmniejszenie częstości akcji serca wywołane stosowaniem fingolimodu można odwrócić podając pozajelitowo dawki atropiny lub izoprenaliny. Wykazano, że salmeterol w postaci wziewnej ma również niewielkie dodatnie działanie chronotropowe. Podczas rozpoczynania leczenia fingolimodem zwiększa się liczba przedwczesnych skurczów przedsionkowych, jednak nie dochodzi do zwiększenia częstości migotania lub trzepotania przedsionków lub arytmii komorowych bądź ektopii. Leczenie fingolimodem nie jest związane ze zmniejszeniem pojemności minutowej serca. Autonomiczne reakcje serca, w tym dzienne zmiany częstości akcji serca oraz reakcja na wysiłek nie ulegają zmianie pod wpływem leczenia fingolimodem.

S1P4 może częściowo przyczyniać się do występowania tego działania, jednak nie był to główny receptor odpowiedzialny za zmniejszenie liczby komórek limfoidalnych. Mechanizm działania w bradykardii i zwężeniu naczyń był także analizowany w warunkach *in vitro* u świnek morskich oraz w aorcii i tętnicy wieńcowej wyizolowanej 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, że odbywa się przy udziale kinazy Rho i mechanizmu zależnego od wapnia.

Leczenie pojedynczymi lub wielokrotnymi dawkami 0,5 mg i 1,25 mg fingolimodu w ciągu dwóch tygodni nie jest związane z wykrywalnym zwiększeniem oporu dróg oddechowych mierzonych za pomocą FEV1 i natężonego przepływu wydechowego (FEF) 25-75. Jednak podanie pojedynczej dawki fingolimodu >5 mg (10-krotność dawki zalecanej do stosowania) jest związane z występowaniem zależnego od dawki zwiększenia oporu dróg oddechowych. Leczenie wielokrotnymi dawkami 0,5 mg, 1,25 mg lub 5 mg fingolimodu 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność fingolimodu wykazano w dwóch badaniach z zastosowaniem fingolimodu w dawkach 0,5 mg i 1,25 mg, podawanych raz na dobę dorosłym pacjentom z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS - ang. *relapsing-relmitting multiple sclerosis*). Do obu badań włączono dorosłych pacjentów, u których wystąpiły ≥ 2 rzuty w ciągu 2 lat lub ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku. Wynik w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS) wyniósł pomiędzy 0 a 5,5. Trzecie badanie skierowane do tej samej populacji dorosłych pacjentów zostało ukończone po zarejestrowaniu fingolimodu.

Badanie D2301 (FREEDOMS) było 2-letnim, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem 1 272 pacjentów (n=425 w grupie dawki 0,5 mg, 429 w grupie dawki 1,25 mg, 418 w grupie placebo). Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 37 lat, czas trwania choroby 6,7 lat i wynik w skali EDSS 2,0. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 1. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dawką 0,5 mg a 1,25 mg w odniesieniu do żadnego punktu końcowego.

Tabela 1 Badanie D2301 (FREEDOMS): zestawienie najważniejszych wyników

	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 niepełnosprawności potwierdzonym po 3 miesiącach † Współczynnik ryzyka (95% CI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu 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 definiowana 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 ukończyli 24-miesięczne badanie główne 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).

Porównywalne wyniki uzyskano w powtórным, 2-letnim, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy kontrolowanym placebo z zastosowaniem fingolimodu u 1 083 pacjentów (n=358 stosowało dawkę 0,5 mg, 370 przyjmowało dawkę 1,25 mg, 355 pacjentów przyjmowało placebo) z RRMS (badanie D2309, FREEDOMS 2). Mediany wartości dla wyjściowych parametrów demograficznych wynosiły: wiek 41 lat, czas trwania choroby 8,9 lat, wynik w skali 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 niepełnosprawności potwierdzonym po 3 miesiącach† Współczynnik ryzyka (95% CI)	25% 0,83 (0,61; 1,12)	29%
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy	0,0(2,3)**	4,0 (8,9)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu 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)**	-1,02 (-1,28)

† Progresja niepełnosprawności definiowana 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 rocznym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanym badaniem III fazy kontrolowanym substancją czynną (interferonem beta-1a), z udziałem 1 280 pacjentów (n=429 w grupie dawki 0,5 mg, 420 w grupie 1,25 mg, 431 w grupie interferonu beta-1a, w dawce 30 mikrogramów we wstrzyknięciu domięśniowym raz na tydzień). Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 36 lat, czas trwania choroby 5,9 lat, a wynik w skali EDSS 2,0. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 3. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy dawką 0,5 mg a 1,25 mg w odniesieniu do punktów końcowych badania.

Tabela 3 Badanie D2302 (TRANSFORMS): zestawienie najważniejszych wyników

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 mikrogramów
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 niepełnosprawności potwierdzonym po 3 miesiącach † Współczynnik ryzyka (95% CI)	6% 0,71 (0,42; 1,21)	8%
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy	0,0(1,7)*	1,0 (2,6)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu 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 definiowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach * p<0,01, ** p<0,001 w porównaniu z interferonem beta-1a Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzano w populacji <i>intent to treat</i> . 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 1 030 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).

Zbiórce wyniki badań D2301 i D2302 wykazały konsekwentne, statystycznie znamienne 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 niepełnosprawności.

Dalsze analizy danych pochodzących z badań klinicznych wskazują na spójne wyniki leczenia w podgrupach pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

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 pomiar ekspozycji) zostały ustalone w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 10 do <18 lat, z rzutowo-remisyjną 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 leczonych fingolimodem, 108 leczonych interferonem beta-1a w dawce 30 mikrogramów we wstrzyknięciach domięśniowych raz na tydzień).

Mediany wartości dotyczących charakterystyki wyjściowej wyniosły: wiek 16 lat, mediana czasu trwania choroby 1,5 roku i wynik EDSS 1,5. Większość pacjentów była w fazie 2 lub wyższej w skali Tannera (94,4%) i ważyła >40 kg (95,3%). Łącznie 180 (84%) pacjentów ukończyło główny etap badania (n=99 [92,5%] pacjentów leczonych fingolimodem, 81 [75%] pacjentów leczonych interferonem beta-1a). Uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 Badanie D2311 (PARADIGMS): najważniejsze wyniki

	Fingolimod 0,25 mg lub 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 mikrogramów
Kliniczne punkty końcowe	N=107	N=107 [#]
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,122**	0,675
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	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 gadolinu na jedno badanie, do miesiąca 24.	n=105	n=95
Skorygowana średnia	0,436**	1,282
Roczny wskaźnik atrofi mózgu od stanu wyjściowego do miesiąca 24.	n=96	n=89
Średnia najmniejszych kwadratów	-0,48*	-0,80
[#] Jeden pacjent losowo przydzielony do leczenia interferonem beta-1a we wstrzyknięciu domięśniowym nie był w stanie połączyć leku podwójnie pozorowanego i wycofał się z badania. Ten pacjent został wykluczony z pełnej analizowanej grupy i z populacji do oceny bezpieczeństwa. * p<0,05, ** p<0,001, w porównaniu z interferonem beta-1a. Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych zostały przeprowadzone na pełnej analizowanej grupie.		

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane farmakokinetyczne pochodzą od zdrowych dorosłych ochotników, dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Farmakologicznie czynnym metabolitem odpowiedzialnym za skuteczność leku jest fingolimodu fosforan.

Wchłanianie

Fingolimod wchłania się powoli (t_{max} wynosi 12-16 godzin) i w dużym stopniu ($\geq 85\%$). Biodostępność bezwzględna po podaniu doustnym wynosi 93% (95% przedział ufności: 79-111%). Stężenia we krwi w

stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 1 do 2 miesięcy dawkowania raz na dobę i są one około 10-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Spożycie pokarmu nie zmienia $C_{\max}$ lub ekspozycji (AUC) na fingolimod. $C_{\max}$ fingolimodu fosforanu było nieznacznie zmniejszone o 34%, jednak pole pod krzywą AUC pozostawało niezmiennione. Dlatego produkt leczniczy Fingolimod Glenmark może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

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

Fingolimod w dużym stopniu podlega dystrybucji do tkanek, objętość dystrybucji wynosi około 1 200±260 litrów. Badanie z udziałem czterech zdrowych ochotników, którym podano pojedynczą dożylną dawkę znakowanego radioaktywnie analogu fingolimodu wykazało, że fingolimod przenika do mózgu. W badaniu z udziałem 13 mężczyzn ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano fingolimod w dawce 0,5 mg na dobę, średnia ilość fingolimodu (i fingolimodu fosforanu) w ejakulacie w stanie stacjonarnym była około 10 000 razy mniejsza niż podana doustna dawka leku (0,5 mg).

Metabolizm

U ludzi fingolimod jest przekształcany w mechanizmie odwracalnej stereoselektywnej fosforylacji do farmakologicznie czynnego (S)-enancjomeru fingolimodu fosforanu. Fingolimod ulega eliminacji w procesie biotransformacji oksydacyjnej katalizowanym głównie przez izoenzym CYP4F2 oraz prawdopodobnie przez inne izoenzymy, a następnie podlega rozkładowi do nieaktywnych metabolitów, podobnemu do tego, jaki ma miejsce w przypadku kwasów tłuszczowych. Obserwowano również tworzenie farmakologicznie nieaktywnych, niepolarnych ceramidowych analogów fingolimodu. Główny enzym biorący udział w metabolizmie fingolimodu został częściowo zidentyfikowany i może to być zarówno CYP4F2, jak i 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%), fingolimodu fosforan (10%) oraz metabolity nieaktywne (kwas karboksylowy M3 (8%), ceramid M29 (9%) oraz ceramid M30 (7%)).

Eliminacja

Klirens fingolimodu z krwi wynosi 6,3±2,3 l/h, a średni okres półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$) wynosi 6-9 dni. Stężenia fingolimodu i fingolimodu fosforanu zmniejszają się jednocześnie w fazie końcowej, dając podobne okresy półtrwania dla obu tych substancji.

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

Liniowość

Stężenie fingolimodu i fingolimodu fosforanu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki po wielokrotnym podawaniu dawki 0,5 mg lub dawki 1,25 mg raz na dobę.

Charakterystyka szczególnych grup pacjentów

Płeć, grupy etniczne i zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka fingolimodu i fingolimodu fosforanu nie różni się u kobiet i mężczyzn, u pacjentów z różnych grup etnicznych lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A, B i C wg Child-Pugh) nie obserwowano żadnych zmian w $C_{\max}$ fingolimodu, jednak AUC fingolimodu zwiększyło się odpowiednio o 12%, 44% i 103%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) $C_{\max}$ fingolimodu fosforanu zmniejszyło się o 22%, a AUC nie ulegało znaczącym zmianom. Farmakokinetyka fingolimodu fosforanu nie była oceniana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pozorny okres półtrwania fingolimodu nie ulega zmianie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest on wydłużony o około 50%.

Fingolimodu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie fingolimodem u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne i dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Fingolimod Glenmark 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) stężenia fingolimodu fosforanu wzrastają w sposób widocznie proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 0,25 mg do 0,5 mg.

Stężenie fingolimodu fosforanu 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 fingolimodu fosforanu u dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg podawanej raz na dobę.

Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 10 lat nie są dostępne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa fingolimodu oceniano w badaniach przedklinicznych na myszach, szczurach, psach i małpach. Głównymi narządami docelowymi był układ limfatyczny (limfopenia i zanik tkanki limfoidalnej), płuca (przyrost masy, hipertrofia mięśni gładkich na połączeniu oskrzelowo-pęcherzykowym) oraz serce (ujemne działanie chronotropowe, 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 badaniu trwającym 2 lata, co stanowi około 4-krotność układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę.

Nie wykazano działania rakotwórczego 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 układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg. Jednak w 2-letnim badaniu na myszach stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków złośliwych po dawkach 0,25 mg/kg mc. i większych, odpowiadających około 6-krotności układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę.

W badaniach na zwierzętach fingolimod nie miał działania mutagennego ani klastogennego.

Fingolimod nie miał wpływu na liczbę i (lub) ruchliwość plemników ani na płodność samców i samic szczura w największej testowanej dawce (10 mg/kg mc.), odpowiadającej około 150-krotności układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg na dobę.

Fingolimod miał działanie teratogenne u szczurów po podaniu dawek w wysokości 0,1 mg/kg mc. lub

większych. Ekspozycja na lek u szczurów po podaniu tej dawki była podobna, jak u pacjentów po podaniu dawki terapeutycznej (0,5 mg). Do najczęstszych wad wrodzonych trzewnych u płodów należał przetrwały pień tętniczy i ubytek przegrody międzykomorowej. Pełna ocena działania teratogennego u królików nie była możliwa, jednak po podaniu dawek 1,5 mg/kg mc. i większych obserwowano zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu, a po podaniu dawki 5 mg/kg mc. obserwowano zmniejszenie liczby żywych płodów oraz opóźnienia wzrostu płodów. Ekspozycja na lek u królików po podaniu tych dawek była podobna do ekspozycji u pacjentów.

U szczurów przeżycie miotu pokolenia F1 było zmniejszone we wczesnym okresie poporodowym po zastosowaniu dawek, które nie powodowały toksycznych działań na matkę. Jednak masa ciała, rozwój, zachowanie i płodność pokolenia F1 nie były zmienione po leczeniu fingolimodem.

Fingolimod przenikał do mleka leczonych zwierząt w okresie laktacji w stężeniach od 2- do 3-krotnie większych od stężeń oznaczanych w osoczu matki. Fingolimod i jego metabolity przenikały przez łożysko u ciężarnych królików.

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 osłabioną odpowiedź immunologiczną na powtarzane bodźcowanie hemocyjaniną (ang. *keyhole limpet haemocyanin*, KLH), które nie zostały uznane za działania niepożądane. Ogółem, związane z leczeniem działania fingolimodu na młode osobniki zwierząt były porównywalne z jego działaniami obserwowanymi u dorosłych osobników szczura, po zastosowaniu podobnych wielkości dawek, z wyjątkiem zmian w mineralnej gęstości kości i zaburzeń neurobehawioralnych (osłabiona reakcja wzdrygnięcia na bodziec akustyczny) obserwowanych po podaniu dawek 1,5 mg/kg mc. i większych młodym osobnikom zwierząt oraz brak przerostu tkanki mięśniowej gładkiej w płucach młodych osobników szczura.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

Wapnia fosforan

Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek, żółty (E 172)

Tusz do nadruku

Szelak (E 904)

Żelaza tlenek, czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierające 7, 28 lub 98 kapsułek twardych lub opakowanie zbiorcze zawierające 84 kapsułki (3 pudełka tekturowe po 28 kapsułek) w tekturowym pudełku.

Perforowane blistry jednodawkowe z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierające 7x1, 28x1 lub 98x1 kapsułka twarda w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2B
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26338

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.04.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.01.2024