

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fingolimod Stada, 0,5 mg, kapsułki, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci fingolimodu chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde.

Kapsułki żelatynowe twarde o długości 13,53 mm, o żółtej nieprzezroczystej nasadce i białym nieprzezroczystym korpusie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fingolimod Stada jest wskazany jako lek modyfikujący przebieg choroby w monoterapii wysoce aktywnej postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego w następujących grupach pacjentów dorosłych i dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat, o masie ciała  $> 40$  kg:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą, pomimo pełnego i odpowiedniego kursu leczenia z co najmniej jedną terapią modyfikującą przebieg choroby (informacje o wyjątkach i okresach wypłukiwania podano w punktach 4.4 i 5.1)
- pacjenci z szybko postępującą postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego o ciężkim przebiegu, zdefiniowaną jako 2 lub więcej powodujących/pogłębiających niepełnosprawność rzutów w ciągu jednego roku oraz co najmniej 1 zmiana wzmacniająca się po podaniu gadolinu w badaniu MRI mózgowia lub znaczący wzrost obciążenia zmianami T2-zależnymi w porównaniu z poprzednim badaniem MRI

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.

#### Dawkowanie

U osób dorosłych zalecana dawka fingolimodu wynosi 0,5 mg doustnie raz na dobę.

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

- U dzieci i młodzieży o masie ciała  $> 40$  kg: zalecana dawka wynosi 0,5 mg doustnie raz na dobę.
- U dzieci i młodzieży o masie ciała  $\leq 40$  kg: produkt leczniczy Fingolimod Stada nie jest odpowiedni. Dostępne są inne produkty lecznicze zawierające fingolimod o niższej mocy dawki (w postaci kapsułek po 0,25 mg).

Przy zmianie dawki dobowej z 0,25 mg na 0,5 mg zaleca się powtórzenie takiego samego monitorowania pierwszej dawki, jakie miało miejsce w momencie rozpoczynania leczenia.

Produkt leczniczy Fingolimod Stada można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Zaleca się powtórzenie takiego samego monitorowania pierwszej dawki, jakie miało miejsce w momencie rozpoczynania leczenia w przypadku przerwania leczenia na okres:

- jednego dnia lub dłuższy w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia,
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia,
- ponad 2 tygodni po miesiącu leczenia.

Jeśli przerwa w leczeniu trwa krócej niż podano powyżej, leczenie należy kontynuować podając następną dawkę zgodnie z planem (patrz punkt 4.4).

### ***Szczególne populacje***

#### Osoby w podeszłym wieku

Fingolimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 5.2).

#### Niewydolność nerek

Fingolimod nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w kluczowych badaniach dotyczących stwardnienia rozsianego. Z klinicznych badań farmakologicznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek o nasileniu od łagodnego do ciężkiego.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Fingolimodu nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3). Pomimo że u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### ***Dzieci i młodzież***

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fingolimodu u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Nie ma dostępnych danych.

Dostępne dane dotyczące dzieci w wieku od 10 do 12 lat są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy zawsze połykać w stanie nienaruszonym, bez otwierania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- zespół niedoboru odporności;
- pacjenci o podwyższonym ryzyku zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci o obniżonej odporności (w tym pacjenci aktualnie poddawani terapii immunosupresyjnej lub u których upośledzenie odporności jest wynikiem wcześniejszych terapii);
- ciężkie aktywne zakażenia, aktywne zakażenia przewlekłe (zapalenie wątroby, gruźlica);
- aktywne nowotwory złośliwe;
- ciężkie upośledzenie czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha);
- pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiły: zawał mięśnia sercowego (MI), niestabilna dusznica bolesna, udar/przemijający napad niedokrwienny (TIA), zdekompensowana niewydolność serca (wymagająca leczenia w warunkach szpitalnych) lub niewydolność serca klasy III/IV wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) (patrz punkt 4.4);
- pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia przeciwarytmicznymi

- produktami leczniczymi należącymi do klasy Ia lub III (patrz punkt 4.4);
- pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym (AV) Mobitza typu II drugiego stopnia lub blokiem AV trzeciego stopnia, lub zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie założono im kardiostymulatora (patrz punkt 4.4);
- pacjenci z wyjściowym odstępem QTc  $\geq 500$  ms (patrz punkt 4.4);
- w okresie ciąży i u kobiet w okresie 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 fingolimodem powoduje przejściowe obniżenie częstotliwości rytmu serca i może także wiązać się ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym z występowaniem pojedynczych zgłoszeń epizodów przejściowego, ustępującego spontanicznie całkowitego bloku AV (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Po podaniu pierwszej dawki leku spadek częstotliwości rytmu serca rozpoczyna się w ciągu godziny i osiąga maksimum w ciągu 6 godzin. Ten efekt polekowy utrzymuje się w kolejnych dniach, choć zazwyczaj ma mniejsze nasilenie i zwykle ustępuje w ciągu następnych tygodni. W przypadku kontynuacji leczenia średnia częstotliwość rytmu serca powraca do wartości wyjściowej w ciągu jednego miesiąca. Jednakże u niektórych pacjentów częstotliwość rytmu serca może nie powrócić do wartości wyjściowej do końca pierwszego miesiąca leczenia. Zaburzenia przewodnictwa zazwyczaj miały charakter przejściowy i bezobjawowy. Zazwyczaj nie wymagały one leczenia i ustępowały w ciągu pierwszej doby leczenia. W razie potrzeby obniżenie częstotliwości rytmu serca wywołane przez fingolimod można odwrócić podając pozajelitowo atropinę lub izoprenalinę.

U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia tętniczego przed podaniem pierwszej dawki fingolimodu i 6 godzin po jej podaniu. Wszystkich pacjentów należy obserwować przez okres 6 godzin pod kątem oznak i objawów bradykardii, w tym co godzinę wykonywać pomiary częstotliwości rytmu serca i ciśnienia tętniczego. W ciągu tego 6-godzinnego okresu zaleca się ciągle (w czasie rzeczywistym) monitorowanie EKG.

Stosowanie takich samych środków ostrożności, jak w przypadku pierwszej dawki, zaleca się w momencie zmiany dawki z 0,25 mg na 0,5 mg na dobę.

W przypadku wystąpienia objawów związanych z bradyarytmią polekową należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne i kontynuować obserwację pacjenta do czasu ustąpienia objawów. Jeżeli pacjent będzie wymagał interwencji farmakologicznej w okresie obserwacji po podaniu pierwszej dawki leku, należy zatrzymać pacjenta na noc w danej placówce medycznej i kontynuować obserwację w tych warunkach. Po podaniu drugiej dawki fingolimodu należy powtórzyć obserwację według schematu przewidzianego dla pierwszej dawki.

Jeżeli częstotliwość rytmu serca po 6 godzinach osiągnie najniższą wartość od momentu podania pierwszej dawki leku (co będzie sugerować, że maksymalny wpływ farmakodynamiczny na serce mógł się jeszcze nie zaznaczyć), obserwację należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, do czasu ponownego wzrostu częstotliwości rytmu serca. Ponadto, jeżeli po 6 godzinach częstotliwość rytmu serca będzie wynosić  $< 45$  uderzeń na minutę (bpm) u dorosłych,  $< 55$  bpm u dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat lub  $< 60$  bpm u dzieci w wieku od 10 do  $< 12$  lat, lub w zapisie EKG pojawi się nowy blok AV drugiego lub wyższego stopnia, lub odstęp QTc  $\geq 500$  ms, należy przeprowadzić wydłużoną obserwację (co najmniej przez noc), aż do ustąpienia zmian. Wystąpienie bloku AV trzeciego stopnia w dowolnym momencie powinno również prowadzić do wydłużonej obserwacji (co najmniej przez noc).

Taki wpływ leku na częstotliwość rytmu serca i przewodnictwo przedsionkowo-komorowe może się

ponownie zaznaczyć po ponownym rozpoczęciu leczenia fingolimodem, w zależności od czasu trwania przerwy i czasu od rozpoczęcia leczenia fingolimodem. Zaleca się powtórzenie takiego samego monitorowania pierwszej dawki, jakie miało miejsce w momencie rozpoczynania leczenia w przypadku przerwania leczenia na okres:

- jednego dnia lub dłuższy w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia,
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia,
- ponad 2 tygodni po miesiącu leczenia.

Jeśli przerwa w leczeniu trwa krócej niż podano powyżej, leczenie należy kontynuować podając następną dawkę zgodnie z planem.

U dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki inwersji załamka T. W przypadku inwersji załamka T lekarz przepisujący lek powinien upewnić się, że nie występują żadne związane z tym oznaki i objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego zaleca się przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej.

Ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca lub nasilonej bradykardii, fingolimodu nie należy stosować u pacjentów z zatokowo-przedsionkowym blokiem serca, u pacjentów z objawową bradykardią, nawracającymi omdleniami lub zatrzymaniem krążenia w wywiadzie oraz u pacjentów ze znacznym wydłużeniem odcinka QT ( $QT_c > 470$  ms [u dorosłych kobiet],  $QT_c > 460$  ms [u dziewczynek] lub  $> 450$  ms [u dorosłych mężczyzn i u chłopców]), niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub ciężkimi postaciami bezdechu sennego (patrz także punkt 4.3). W przypadku takich pacjentów leczenie fingolimodem należy rozważać tylko w przypadku, gdy przewidywane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, a przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić konsultację kardiologiczną w celu ustalenia najodpowiedniejszego schematu obserwacji pacjenta. W związku z rozpoczęciem leczenia zaleca się obserwację przedłużoną, z pozostawieniem pacjenta w placówce medycznej co najmniej na noc (patrz także punkt 4.5).

Fingolimod nie był badany u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi stosowania produktów leczniczych o działaniu przeciwartmicznym klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiryamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol). Stosowanie produktów leczniczych o działaniu przeciwartmicznym klasy Ia i klasy III wiązało się z przypadkami zaburzeń rytmu typu „torsades de pointes” u pacjentów z bradykardią (patrz punkt 4.3).

Doświadczenie ze stosowaniem fingolimodu u pacjentów przyjmujących równocześnie beta-blokery, blokery kanałów wapniowych obniżające częstotliwość rytmu serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje, które mogą obniżać częstotliwość rytmu serca (np. iwabradyna, digoksyna, inhibitory cholinesterazy lub pilokarpina) jest ograniczone. Ponieważ rozpoczęcie leczenia fingolimodem także wiąże się ze spowolnieniem rytmu serca (patrz także punkt 4.8, bradyarytmia), jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia fingolimodem może się wiązać z ciężką bradykardią i blokiem serca. Ze względu na potencjalny addytywny wpływ na częstotliwość rytmu serca nie należy rozpoczynać leczenia fingolimodem u pacjentów, którzy są równocześnie leczeni tymi substancjami (patrz także punkt 4.5). U takich pacjentów leczenie fingolimodem należy rozważać tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. W przypadku rozważania leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację kardiologiczną pod kątem przestawienia pacjenta na produkty lecznicze nieobniżające częstotliwości rytmu serca przed rozpoczęciem leczenia. Jeżeli nie można odstawić leków obniżających częstotliwość rytmu serca, należy przeprowadzić konsultację kardiologiczną w celu ustalenia odpowiednich zasad obserwacji pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu. Zaleca się co najmniej monitorowanie wydłużone, z pozostawieniem pacjenta na noc w danej placówce medycznej (patrz także punkt 4.5).

#### Odstęp QT

W szczegółowym badaniu dotyczącym wpływu fingolimodu na odstęp QT po podaniu dawek 1,25 mg lub 2,5 mg w stanie stacjonarnym, gdy ujemny efekt chronotropowy fingolimodu nadal był obecny, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie odstępu  $QT_{cI}$ , przy czym górna granica 90% CI wyniosła  $\leq 13,0$  ms. W kontekście wpływu fingolimodu na wydłużenie odstępu  $QT_{cI}$  nie stwierdzono

zależności efektu od dawki lub ekspozycji. Nie obserwuje się powtarzających się sygnałów sugerujących rosnącą częstość występowania przypadków wydłużenia odstępu QTcI związanych z leczeniem fingolimodem, co dotyczy zarówno wartości bezwzględnych, jak i zmian w stosunku do stanu wyjściowego.

Nie jest znane kliniczne znaczenie tych wyników. W badaniach dotyczących stwardnienia rozsianego nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc, ale do badań klinicznych nie włączano pacjentów obciążonych ryzykiem wydłużenia odstępu QT.

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

#### Działanie immunosupresyjne

Fingolimod ma działanie immunosupresyjne, które sprawia, że pacjenci są podatni na ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być śmiertelne, oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Lekarze powinni starannie obserwować pacjentów, zwłaszcza pacjentów z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza 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

Główny efekt farmakodynamiczny fingolimodu polega na zależnym od dawki obniżeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnej sekwestracji limfocytów w tkankach limfatycznych (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Zalecana jest również okresowa ocena morfologii krwi w trakcie leczenia, w miesiącu 3, a później co najmniej raz w roku i w przypadku wystąpienia objawów 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 bezwzględną liczbą limfocytów  $< 0,2 \times 10^9/l$ .

U pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem rozpoczęcie leczenia fingolimodem należy odroczyć do momentu ustąpienia zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem u pacjentów, u których nie stwierdza się w wywiadzie przebycia ospy wietrznej potwierdzonego przez fachowy personel medyczny lub którzy nie przebyli udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie, 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 szczepienia przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem (patrz punkt 4.8). Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie fingolimodem 1 miesiąc po szczepieniu.

Działanie fingolimodu na układ immunologiczny może podwyższać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych fingolimodem należy stosować skuteczne strategie diagnostyczne i terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Podczas oceny stanu pacjenta z podejrzeniem zakażenia, które może być ciężkie, należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń. W trakcie leczenia fingolimodem należy poinformować leczonych pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu.

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

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

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), mogącym powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab. Mimo iż szacunkowe ryzyko wydaje się wzrastać wraz z narastającą w czasie ekspozycją na lek, dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany. Dodatkowe przypadki PML wystąpiły u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem, którego związek z występowaniem PML jest znany. PML może wystąpić wyłącznie w przebiegu zakażenia wirusem JCV. Wykonując badania na obecność wirusa JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu limfopenii na dokładność badań na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JCV u pacjentów leczonych fingolimodem. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia tym wirusem. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy uzyskać wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonanego w ciągu ostatnich 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 sugerujące PML. Badanie MRI może być częścią wzmoczonej obserwacji pacjentów uznanych za osoby obciążone wyższym 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 wirusa JCV. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykluczenia PML.

Podczas leczenia fingolimodem w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworów złośliwych zależnych od HPV. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem, z uwzględnieniem zaleceń dotyczących szczepienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworów złośliwych, w tym badanie cytologiczne rozmazu z szyjki macicy, zgodnie ze standardami postępowania.

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 podczas leczenia fingolimodem i do upływu dwóch miesięcy od jego zakończenia.

#### Obrzęk płamki

U 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg zgłaszano obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów, przy czym 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 będą

zgłaszać zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki.

Pacjenci z wywiadem wskazującym na przebyte zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą obciążeni są podwyższonym ryzykiem obrzęku płamki (patrz punkt 4.8). Fingolimodu nie badano u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane z 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 terapii.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia fingolimodem u pacjentów z obrzękiem płamki. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki, zaleca się przerwanie leczenia fingolimodem. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia fingolimodem 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 wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). W badaniach klinicznych u 8,0% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotny wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (GGN), w porównaniu z 1,9% pacjentów z grupy placebo. Wzrost aktywności transaminaz stanowiący 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych pacjentów po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych, co potwierdzało związek z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych przypadki wzrostu aktywności transaminaz występowały w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem.

Nie badano leczenia fingolimodem u pacjentów z istniejącym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha) i u tych pacjentów nie należy stosować fingolimodu (patrz punkt 4.3).

Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu należy odroczyć rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem muszą być dostępne niedawne (tj. uzyskane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki 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 wzrośnie powyżej 5-krotnej wartości GGN, badania kontrolne należy przeprowadzać częściej, z uwzględnieniem pomiarów stężeń bilirubiny i fosfatazy alkalicznej (ALP) w surowicy. W przypadku potwierdzenia powtarzających się wartości aminotransferaz wątrobowych powyżej 5-krotności GGN leczenie fingolimodem należy przerwać i ponownie rozpocząć je tylko w przypadku, gdy aktywność transaminaz wątrobowych ulegnie normalizacji.

W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i przerwać leczenie fingolimodem w przypadku potwierdzenia istotnego uszkodzenia wątroby (np. aktywność transaminaz wątrobowych powyżej 5-krotności GGN i (lub) wzrost stężenia bilirubiny w surowicy). Wznowienie terapii będzie zależało od tego, czy zostanie ustalona inna przyczyna uszkodzenia wątroby oraz od rozważenia korzyści dla pacjenta wynikających ze wznowienia leczenia wobec ryzyka nawrotu zaburzeń czynności wątroby.

Mimo braku danych świadczących o tym, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby obciążeni są podwyższonym ryzykiem wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas leczenia

fingolimodem, należy zachować ostrożność stosując fingolimod u pacjentów z istotną chorobą wątroby w wywiadzie.

#### Interakcje z testami serologicznymi

Fingolimod obniża liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych fingolimodem. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej objętości krwi ze względu na obniżenie liczby krążących limfocytów.

#### Wpływ na ciśnienie tętnicze

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym pomimo stosowanej farmakoterapii byli wykluczani z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu, dlatego u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia fingolimodem.

W badaniach klinicznych dotyczących SM, u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średni wzrost ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Wzrosty te po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia, po czym utrzymywały się one w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% pacjentów przyjmujących fingolimod w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów przyjmujących placebo, dlatego podczas leczenia fingolimodem należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze.

#### Działanie na układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki obniżenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV1) i pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując fingolimod u pacjentów z ciężkimi schorzeniami układu oddechowego, włóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (patrz także punkt 4.8).

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

W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.8). Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, 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), leczenie fingolimodem należy przerwać.

#### Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu u pacjentów zmieniających leczenie z teryflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na fingolimod. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na fingolimod należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi pozwalającej stwierdzić ustąpienie wszelkich działań uprzedniej terapii na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii).

Leczenie fingolimodem może być na ogół rozpoczynane bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru.

U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy zachować odpowiedni okres wypłukiwania leku z organizmu, w czasie którego wyniki morfologii krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia.



Z uwagi na długi okres półtrwania natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Teryflunomid jest również wolno usuwany z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klirens teryflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teryflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego, lub zachowanie okresu wypłukiwania leku z organizmu trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teryflunomidu na leczenie fingolimodem.

Alemtuzumab wykazuje głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia fingolimodem 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 namyśle.

#### Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami cytochromu CYP450

Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i lekami silnie indukującymi cytochrom 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 podstawnkomórkowego 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 pod kątem 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 konsultacji dermatologicznej.

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 leku do obrotu zgłaszano przypadki chłoniaków (patrz punkt 4.8). Zgłaszane przypadki miały niejednorodny charakter, w większości były to chłoniaki nieziarnicze, w tym chłoniaki z limfocytów B i chłoniaki z limfocytów T. Odnotowano przypadki skórnych postaci chłoniaków z limfocytów T (ziarniniak grzybiasty). Obserwowano także śmiertelny przypadek chłoniaka z limfocytów B związanego z obecnością wirusa Epsteina-Barr (EBV). U pacjentów z podejrzeniem chłoniaka należy zakończyć leczenie fingolimodem.

##### 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 materiałach edukacyjnych).

##### Zmiany guzopodobne

Po wprowadzeniu leku 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 fingolimodu, uwzględniając indywidualne korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

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

Po dopuszczeniu leku do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko ciężkie zaostrzenie 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 okaże się konieczne, należy uwzględnić prawdopodobieństwo nawrotu choroby o niezwykle wysokiej aktywności i pogorszenia stanu chorego, a pacjentów należy obserwować pod kątem 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 fingolimodem, 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 pełna regeneracja może u niektórych pacjentów trwać znacznie dłużej. Rozpoczynanie innych terapii w tym czasie będzie się wiązać z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Stosowanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia fingolimodem może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

Należy również zachować ostrożność przerywając leczenie fingolimodem, 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 fingolimodem należy w tym czasie obserwować 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 dotyczące pacjentów dorosłych stosuje się również do dzieci i młodzieży.

W szczególności należy wziąć pod uwagę następujące kwestie przepisując fingolimod dzieciom i młodzieży:

- Należy zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki (patrz „Bradyarytmia” powyżej). Stosowanie takich samych środków ostrożności, jak w przypadku pierwszej dawki, zaleca się w momencie zmiany dawki z 0,25 mg na 0,5 mg na dobę.
- W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych, lęku, obniżonego nastroju i depresji były zgłaszane z większą częstością 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 notowano pojedyncze, łagodne wzrosty stężenia bilirubiny.
- Zaleca się, by u dzieci i młodzieży ukończono wszystkie szczepienia zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem (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 punkty 4.8 i 5.1). Konieczne jest zachowanie ostrożności w tych podgrupach pacjentów ze względu na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną na podstawie 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 addycyjnego działania tych produktów leczniczych na układ immunologiczny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy także zachować ostrożność podczas przejścia z długotrwałego leczenia lekami wpływającymi na układ immunologiczny, takimi jak natalizumab, teryflunomid lub mitoksantron (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego jednoczesne leczenie rzutów krótkimi kursami kortykosteroidów nie wiązało się ze wzrostem częstości występowania zakażeń.

#### Szczepienia

Podczas leczenia fingolimodem 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 tych szczepionek unikać (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, częstotliwość rytmu serca obniżała się dodatkowo o 15% na początku leczenia fingolimodem, natomiast efektu tego nie obserwowano po zastosowaniu diltiazemu. Nie należy rozpoczynać leczenia fingolimodem u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne lub inne substancje mogące obniżać częstotliwość rytmu serca, takie jak leki antyarytmiczne klasy Ia i III, antagoniści kanału wapniowego (takie jak werapamil czy diltiazem), iwabradyna, digoksyna, inhibitory cholinesterazy lub pilokarpina, ze względu na ich potencjalny addycyjny wpływ na częstotliwość rytmu serca (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia fingolimodem u takich pacjentów, należy przeprowadzić konsultację kardiologiczną pod kątem zmiany na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi obniżenia częstotliwości rytmu serca lub odpowiedniej obserwacji pacjenta podczas rozpoczynania terapii. Jeśli odstawienie leków obniżających częstotliwość rytmu serca nie będzie możliwe, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia.

#### Interakcje farmakokinetyczne innych substancji z fingolimodem

Fingolimod jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP4F2. Inne enzymy, takie jak cytochrom CYP3A4, mogą również przyczynić się do jego metabolizmu, zwłaszcza w przypadku silnej indukcji cytochromu CYP3A4. Przewiduje się, że silne inhibitory białek transportowych nie będą miały wpływu na losy fingolimodu w organizmie. Jednoczesne podawanie fingolimodu z ketokonazolem powodowało 1,7-krotny wzrost ekspozycji (AUC) na fingolimod i fosforan fingolimodu poprzez hamowanie cytochromu CYP4F2. Należy zachować ostrożność stosując substancje mogące hamować cytochrom CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwwgrzybicze, 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%. Inne silne induktory enzymu CYP3A4, na przykład ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina, efawirenz i ziele dziurawca zwyczajnego mogą zmniejszać pole AUC fingolimodu i jego metabolitu co najmniej w takim samym stopniu. Ponieważ fakt ten może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność leku, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych substancji, przy czym jednoczesne stosowanie produktów 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 ekspozycji na cyklosporynę lub fingolimod. Dlatego nie należy spodziewać się, by fingolimod zmieniał farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami cytochromu CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie fingolimodu i doustnych produktów antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu lub lewonorgestrelu) nie powodowało żadnych zmian ekspozycji na doustne produkty antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi produktami antykoncepcyjnymi.

zawierającymi inne progestageny, jednak nie należy spodziewać się wpływu fingolimodu 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 fingolimodem, ponieważ eliminacja fingolimodu z organizmu po zakończeniu leczenia trwa około dwóch miesięcy (patrz punkt 4.4).

Szczegółowe sposoby postępowania zawarto również w materiałach edukacyjnych. 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 leku do obrotu sugerują, że stosowaniu fingolimodu towarzyszy 2-krotny wzrost ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych, w przypadku stosowania tego produktu w czasie ciąży w porównaniu z częstością obserwowaną w populacji ogólnej (2-3%; EUROCAT).

Najczęściej zgłaszane wady wrodzone obejmują:

- Wady wrodzone serca, takie jak ubytki przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej, tetralogia Fallota,
- Zaburzenia nerek,
- Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego,

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu fingolimodu na poród.

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 podlegający wpływowi fingolimodu (receptor dla sfingozyno-1-fosforanu) uczestniczy w tworzeniu się naczyń podczas embriogenezy.

W związku z tym stosowanie fingolimodu podczas ciąży jest przeciwwskazane (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 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 fingolimod nie powinny karmić piersią.

##### Płodność

Dane z badań przedklinicznych nie wskazują na potencjalny związek stosowania fingolimodu ze wzrostem ryzyka osłabienia płodności (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Fingolimod nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednakże na początku leczenia fingolimodem sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność. Podczas rozpoczynania leczenia fingolimodem zaleca się obserwację przez okres 6 godzin (patrz punkt 4.4 Bradyarytmia).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono działania niepożądane fingolimodu w dawce 0,5 mg zgłoszone w badaniach D2301 (FREEDOMS) oraz D2309 (FREEDOMS II). Informacje o działaniach niepożądanych wynikające z doświadczenia po dopuszczeniu fingolimodu 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).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

###### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Bardzo często:	Grypa
	Zapalenie zatok przynosowych
Często:	Zakażenie wirusem opryszczki
	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 częste:	Czerniak złośliwy ****
Rzadkie:	Chłoniaki ***
	Rak kolczystokomórkowy skóry *****
Bardzo rzadko:	Mięsak Kaposiego *****
Częstość nieznana:	Rak z komórek Merkla ***

###### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Często:	Limfopenia
	Leukopenia
Niezbyt częste:	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 częste:	Obniżenie nastroju

###### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Zawroty głowy
	Migrena

Niezbyt częste: Napad drgawkowy  
Rzadkie: Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)  
Częstość nieznana: Ciężkie zaostrzenie choroby po zakończeniu leczenia fingolimodem \*\*\*

#### **Zaburzenia oka**

Często: Niewyraźne widzenie  
Niezbyt częste: Obrzęk płamki

#### **Zaburzenia serca**

Często: Bradykardia  
Blok przedsionkowo-komorowy  
Bardzo rzadko: Odwrócenie załamka T \*\*\*\*

#### **Zaburzenia naczyniowe**

Często: Nadciśnienie tętnicze

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Bardzo często: Kaszel  
Często: Dusznosć

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: Biegunka  
Niezbyt częste: Nudności \*\*\*

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: Egzema  
Łysienie  
Świąd

#### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Bardzo często: Ból pleców  
Często: Ból mięśni  
Bóle stawów

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Często: Osłabienie

#### **Badania diagnostyczne**

Bardzo często: Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginianowej (AST))  
Często: Spadek masy ciała \*\*\*  
Wzrost trójglicerydów we krwi  
Niezbyt częste: Obniżenie liczby neutrofilów

\* Niezgłaszane w badaniach FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS. Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkową ekspozycję na fingolimod około 10 000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych.

\*\* PML i zakażenia kryptokokowe (w tym przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych) zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu (patrz punkt 4.4).

\*\*\* Informacje o działaniach niepożądanych leku 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 dotyczących stwardnienia rozsianego całkowita częstość zakażeń (65,1%) po podaniu dawki 0,5 mg była podobna jak po podaniu placebo. Jednakże u pacjentów leczonych fingolimodem częściej występowały zakażenia dolnych dróg oddechowych, głównie zapalenie oskrzeli oraz w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami i zapalenie płuc.

Donoszono o występowaniu przypadków rozsianych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po zastosowaniu dawki 0,5 mg.

Po wprowadzeniu leku 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 kryptokokowe zapalenie opon mózgowych) lub bakteriami (np. atypowymi mykobakteriami), z których część była śmiertelna (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia fingolimodem w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworów złośliwych zależnych od HPV. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem, z uwzględnieniem zaleceń dotyczących szczepienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworów złośliwych, w tym badanie cytologiczne rozmazu z szyjki macicy, zgodnie ze standardami postępowania.

### Obrzęk płamki

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego 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 miała miejsce w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy pacjenci zgłaszali takie objawy jak nieostre 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 wyższa u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (17% u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka w porównaniu do 0,6% w przypadku ujemnego wywiadu). Nie badano leczenia fingolimodem u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i cukrzycą, chorobą związaną z podwyższonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów po przeszczepach nerek, do których włączano pacjentów z cukrzycą, leczenie fingolimodem w dawce 2,5 mg i 5 mg spowodowało 2-krotny wzrost częstości występowania obrzęku płamki.

### Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające obniżenie częstotliwości rytmu serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego maksymalne spowolnienie częstotliwości rytmu serca obserwowano w ciągu 6 godzin, z obniżeniem średniej częstotliwości rytmu serca o 12-13 uderzeń na minutę po podaniu fingolimodu w dawce 0,5 mg. U pacjentów stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg częstotliwość rytmu serca poniżej 40 uderzeń na minutę u osób dorosłych i poniżej 50 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży obserwowano rzadko. Średnia częstotliwość rytmu serca powracała do stanu wyjściowego w ciągu 1 miesiąca przewlekłego leczenia. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych pacjentów występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie tętnicze, 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 dotyczących stwardnienia rozsianego stwierdzano blok przedsionkowo-

komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w zapisie 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 leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku AV podczas sześciogodzinnej obserwacji pacjenta 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 bezobjawowego bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 tętnicze

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego stosowanie fingolimodu w dawce 0,5 mg było związane ze średnim wzrostem o około 3 mmHg skurczowego ciśnienia tętniczego oraz o około 1 mmHg rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowanym około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Wzrost ten utrzymywał się w miarę kontynuowania terapii. Nadciśnienie tętnicze zgłaszano u 6,5% pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego 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 tętnicze”).

#### Czynność wątroby

U pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych odpowiednio u 8,0% oraz 1,8% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg wystąpił bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi o  $\geq 3$  x GGN (górną granicę normy) i  $\geq 5$  x GGN. U niektórych pacjentów ponowny wzrost aktywności transaminaz wątrobowych miał miejsce po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z lekiem. W badaniach klinicznych przypadki wzrostu aktywności transaminaz występowały w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność ALT w surowicy wracała do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem. U niewielkiej liczby pacjentów (N=10 w przypadku dawki 1,25 mg, N=2 w przypadku dawki 0,5 mg), u których doszło do wzrostu aktywności ALT  $\geq 5$  x GGN i którzy kontynuowali leczenie fingolimodem, aktywność ALT wróciła do normy po około 5 miesiącach (patrz także punkt 4.4, „Czynność wątroby”).

#### Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u pacjentów leczonych fingolimodem w wyższych dawkach (1,25 lub 5,0 mg), w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty przypominające ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM – ang. *acute disseminated encephalomyelitis*).

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

#### Zaburzenia naczyniowe



U pacjentów leczonych fingolimodem w wyższych dawkach (1,25 mg) występowały rzadkie przypadki miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych.

#### Układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki obniżenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV1) i pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. W 24. miesiącu, procentowe obniżenie przewidywanej FEV1 względem wartości wyjściowych wynosiło 2,7% dla fingolimodu w dawce 0,5 mg oraz 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zatarła się po zakończeniu leczenia. Obniżenie 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 leku do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z limfocytów B związanego z obecnością wirusa Epsteina-Barr (EBV). Częstość występowania chłoniaków nieziarniczych (z limfocytów B i T) była wyższa w badaniach klinicznych niż spodziewana częstość w populacji ogólnej. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano także pewne przypadki chłoniaków z limfocytów T, w tym chłoniaki skórne z limfocytów T (ziarniniak grzybiasty).

#### Zespół hemofagocytarny

U pacjentów leczonych fingolimodem, w przebiegu zakażeń, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytarnego (HPS – ang. *haemophagocytic syndrome*) zakończone zgonem. HPS to rzadkie schorzenie, opisywane 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 leku 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 z uwagi na bardzo ograniczoną wiedzę uzyskaną na podstawie 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 dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem notowano pojedyncze, łagodne wzrosty 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 181 C, 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 drobnych oskrzeli.

Fingolimod może wywołać bradykardię w momencie rozpoczynania leczenia. Obniżenie częstotliwości rytmu serca zazwyczaj pojawia się w ciągu jednej godziny od podania pierwszej dawki i osiąga maksimum w ciągu 6 godzin. Ujemny efekt chronotropowy fingolimodu utrzymuje się powyżej 6 godzin, słabnąc coraz bardziej w kolejnych dniach leczenia (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.4). Donoszono o wolnym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym i pojedynczych przypadkach przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku AV (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli przedawkowanie jest jednocześnie pierwszą ekspozycją na fingolimod, ważne jest, by monitorować stan pacjenta za pomocą ciągłego (w czasie rzeczywistym) badania EKG oraz codziennego pomiaru tętna i ciśnienia tętniczego, co najmniej przez pierwszych 6 godzin (patrz punkt 4.4).

Ponadto, jeżeli po 6 godzinach częstotliwość rytmu serca będzie wynosić  $< 45$  bpm u dorosłych,  $< 55$  bpm u dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat lub  $< 60$  bpm u dzieci w wieku od 10 do  $< 12$  lat, lub w zapisie EKG wykonanym po 6 godzinach od podania pierwszej dawki pojawi się blok AV drugiego lub wyższego stopnia lub odstęp QTc  $\geq 500$  ms, należy przeprowadzić wydłużoną obserwację (co najmniej do następnego dnia), aż do ustąpienia zmian. Wystąpienie bloku AV trzeciego stopnia w dowolnym momencie powinno również prowadzić do wydłużonej obserwacji, w tym obserwacji przez noc.

Dializa ani wymiana osocza nie powodują usunięcia fingolimodu z organizmu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA27

#### Mechanizm działania

Fingolimod jest modulatorem receptora dla sfingozyno-1-fosforanu. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem dla sfingozyno-1-fosforanu (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem dla sfingozyno-1-fosforanu, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pełniąc rolę czynnościowego antagonisty receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do opuszczania węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie deplecją. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych limfocytów Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia *in vitro* wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

#### Działanie farmakodynamiczne

W ciągu 4-6 godzin po podaniu pierwszej dawki 0,5 mg fingolimodu liczba limfocytów obniża się do około 75% wartości wyjściowej we krwi obwodowej. W miarę codziennego dalszego stosowania liczba limfocytów nadal obniża się w okresie kolejnych dwóch tygodni, osiągając minimalne wartości około 500 komórek/mikrolitr lub około 30% wartości wyjściowej. U osiemnastu procent (18%) pacjentów minimalną liczbę limfocytów wynoszącą poniżej 200 komórek/mikrolitr odnotowano co najmniej raz. Niska liczba limfocytów utrzymuje się podczas przewlekłego 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 podlegają krążeniu przez narządy limfatyczne, nie działa też na nie fingolimod. Widoczny wzrost liczby limfocytów obwodowych występuje w ciągu kilku dni od przerywania leczenia fingolimodem, a normalizacja liczby limfocytów następuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy. Przewlekłe podawanie fingolimodu prowadzi do łagodnego obniżenia liczby neutrofilów do około 80% wartości wyjściowej. Fingolimod nie wpływa na monocyty.

Fingolimod powoduje przemijające obniżenie częstotliwości rytmu serca i zwolnienie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego w chwili rozpoczynania leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Maksymalne obniżenie częstotliwości rytmu serca obserwuje się w ciągu 6 godzin od podania dawki, przy czym 70% ujemnego działania chronotropowego występuje w pierwszym dniu leczenia. W miarę kontynuacji leczenia, w ciągu jednego miesiąca, częstotliwość rytmu serca wraca do wartości wyjściowych. Obniżenie częstotliwości rytmu serca wywołane przez fingolimod można odwrócić podając pozajelitowo atropinę lub izoprenalinę. Wykazano, że również salmeterol w postaci wziewnej ma niewielkie dodatnie działanie chronotropowe. Podczas rozpoczynania leczenia fingolimodem wzrasta liczba przedwczesnych skurczów przedsionkowych, jednak nie dochodzi do wzrostu częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków lub komorowych zaburzeń rytmu bądź ektopii. Leczenie fingolimodem nie jest związane z obniżeniem pojemności minutowej serca. Autonomiczne reakcje serca, w tym dzienne zmiany częstotliwości rytmu serca oraz reakcja na wysiłek nie ulegają zmianie pod wpływem leczenia fingolimodem.

S1P4 może częściowo przyczyniać się do występowania tego efektu, jednak nie był to główny receptor odpowiedzialny za deplecję limfocytów. Mechanizm działania w odniesieniu do bradykardii i zwężenia naczyń był także analizowany w warunkach *in vitro* u świnek morskich oraz w aorcie i tętnicy wieńcowej wyizolowanej od królika. Stwierdzono, że bradykardia może występować głównie za pośrednictwem aktywacji dokomórkowego prostowniczego kanału potasowego lub dokomórkowego prostowniczego kanału potasowego aktywowanego białkiem G (IKACH/GIRK), a zwężenie naczyń wydaje się występować 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 wiąże się z wykrywalnym wzrostem oporu dróg oddechowych mierzonego za pomocą FEV1 i natężonego przepływu wydechowego (FEF) 25-75. Jednak podanie pojedynczej dawki fingolimodu w dawce  $\geq 5$  mg (10-krotność dawki zalecanej do stosowania) wiąże się z występowaniem zależnego od dawki wzrostu 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 wzrostem 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 oceniających fingolimod w dawkach 0,5 mg i 1,25 mg, podawanych raz na dobę dorosłym pacjentom z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS – ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*). Do obu badań włączano dorosłych pacjentów, u których wystąpiły  $\geq 2$  rzuty w ciągu 2 lat lub  $\geq 1$  rzut w ciągu ostatniego roku. Wynik oceny w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS) wyniósł pomiędzy 0 a 5,5. Trzecie badanie adresowane do tej samej populacji dorosłych pacjentów zostało ukończone po zarejestrowaniu fingolimodu.

Badanie D2301 (FREEDOMS) było 2-letnim, randomizowanym, prowadzonym 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. Uzyskane wyniki 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): główne wyniki**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Kliniczne punkty końcowe</b>		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,18 **	0,40
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	70% **	46%
Odsetek pacjentów z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach <sup>†</sup> Iloraz ryzyka (95% CI)	17% 0,70 (0,52, 0,96) *	24%
<b>Punkty końcowe MRI</b>		
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 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)
<sup>†</sup> Progresja niesprawności definiowana jako wzrost o 1 punkt wyniku EDSS potwierdzony po 3 miesiącach ** p < 0,001, * p < 0,05 w porównaniu z placebo Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem ( <i>intent to treat</i> ). Do analiz MRI wykorzystano zbiór danych kwalifikujących się 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%). W okresie od 24. do 36. miesiąca roczny wskaźnik rzutów (ARR) u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg w badaniu głównym, którzy kontynuowali leczenie dawką 0,5 mg, wyniósł 0,17 (0,21 w badaniu głównym). Wartość ARR u pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo do grupy leczonej fingolimodem w dawce 0,5 mg, wyniosła 0,22 (0,42 w badaniu głównym).

Porównywalne wyniki uzyskano w powtórnym, 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 D2301 (FREEDOMS 2): główne wyniki**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Kliniczne punkty końcowe</b>		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,21 **	0,40
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	71,5% **	52,7%
Odsetek pacjentów z postępem niesprawności potwierdzonym po 3	25%	29%

miesiącach † Iloraz ryzyka (95% CI)	0,83 (0,61, 1,12)	
<b>Punkty końcowe MRI</b>		
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 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) **	-1,02 (-1,28)
† Progresja niesprawności definiowana jako wzrost o 1 punkt wyniku EDSS potwierdzony po 3 miesiącach ** p < 0,001 w porównaniu z placebo Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem ( <i>intent to treat</i> ). Do analiz MRI wykorzystano zbiór danych kwalifikujących się do oceny.		

Badanie D2302 (TRANSFORMS) było rocznym, randomizowanym, prowadzonym 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 µg we wstrzyknięciu domięśniowym raz na tydzień). Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 36 lat, czas trwania choroby 5,9 lat i wynik w skali EDSS 2,0. Uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 3. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dawką 0,5 mg a 1,25 mg w odniesieniu do punktów końcowych badania.

**Tabela 3 Badanie D2302 (TRANSFORMS): główne wyniki**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>
<b>Kliniczne punkty końcowe</b>		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,16 **	0,33
Odsetek pacjentów bez rzutów po 12 miesiącach	83 % **	71%
Odsetek pacjentów z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach † Iloraz ryzyka (95% CI)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%
<b>Punkty końcowe MRI</b>		
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 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 niesprawności definiowana jako wzrost o 1 punkt 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 zgodnej z zaplanowanym leczeniem ( <i>intent to treat</i> ). Do analiz MRI wykorzystano zbiór danych kwalifikujących się do oceny.		

Pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie główne TRANSFORMS, mieli możliwość otrzymywania fingolimodu w ramach udziału w badaniu przedłużonym (D2301E1) z zaślepieniem dawkowania leku. Do tego badania włączono w sumie 1 030 pacjentów, przy czym 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 pozostawało nadal 882 pacjentów (86 %). W okresie od 12. do 24. miesiąca wartość ARR dla pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg w badaniu głównym, którzy kontynuowali leczenie dawką 0,5 mg, wyniosła 0,20 (0,19 w badaniu głównym). Wartość ARR w grupie pacjentów, którzy zmienili leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 0,5 mg wyniosła 0,33 (0,48 w badaniu głównym).

Zbiórce wyniki badań D2301 i D2302 wykazały konsekwentne, statystycznie istotne obniżenie rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu z terapią odniesienia w podgrupach zdefiniowanych 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 rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o wysokiej 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 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 zaślepionym, 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 µg we wstrzyknięciach domięśniowych raz na tydzień).

Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 16 lat, mediana czasu trwania choroby 1,5 roku i wynik w skali 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 przyjmujących lek badany ukończyło główną fazę 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): główne wyniki**

	<b>Fingolimod 0,25 mg lub 0,5 mg</b>	<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>
<b>Kliniczne punkty końcowe</b>	n=107	n=107 <sup>#</sup>
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,122 **	0,675
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	85,7 **	38,8
<b>Punkty końcowe MRI</b>		
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 atrofii mózgu od stanu wyjściowego do miesiąca 24.	n=96	n=89
Średnia najmniejszych kwadratów	-0,48 *	-0,80
<sup>#</sup> Jeden pacjent losowo przydzielony do leczenia interferonem beta-1a we wstrzyknięciu domięśniowym nie był w stanie połączyć leku podwójnie pozorowanego i został wycofany z badania. Ten pacjent został wykluczony ze zbioru do pełnej analizy 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 w zbiorze do pełnej analizy.

## 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 fosforan fingolimodu.

### Wchłanianie

Fingolimod jest wchłaniany powoli ( $t_{max}$  wynosi 12-16 godzin) i w dużym stopniu ( $\geq 85\%$ ).

Obserwowana 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 wyższe niż po podaniu dawki początkowej.

Spożycie pokarmu nie powoduje zmian wartości  $C_{max}$  lub ekspozycji (AUC) na fingolimod. Wartość  $C_{max}$  fosforanu fingolimodu była nieznacznie obniżona, o 34%, natomiast wartość AUC nie uległa zmianie. Dlatego fingolimod można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

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

Fingolimod w dużym stopniu podlega dystrybucji do tkanek, przy objętości dystrybucji wynoszącej około  $1\,200 \pm 260$  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, którzy przyjmowali fingolimod w dawce 0,5 mg/dobę, średnia ilość fingolimodu (i fosforanu fingolimodu) 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 fosforanu fingolimodu. Fingolimod ulega eliminacji w procesie biotransformacji oksydacyjnej katalizowanej głównie przez izoenzym CYP4F2 oraz prawdopodobnie przez inne izoenzymy, a następnie podlega rozkładowi do nieaktywnych metabolitów, w mechanizmie przypominającym rozkład 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 cytochrom CYP4F2, jak i cytochrom CYP3A4.

Po jednokrotnym doustnym podaniu fingolimodu znakowanego węglem  $^{14}C$ , 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%) oraz metabolity nieaktywne (kwas karboksylowy M3 (8%), ceramid M29 (9%) oraz ceramid M30 (7%)).

### Wydalenie

Klirens fingolimodu z krwi wynosi  $6,3 \pm 2,3$  l/h, a przeciętny końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi 6-9 dni. Stężenia fingolimodu i fosforanu fingolimodu we krwi obniżają się jednocześnie w fazie terminalnej, 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 fosforan fingolimodu nie są wydalone z moczem w postaci niezmienionej, są natomiast głównymi składnikami wydalnymi w kale, każdy z nich w ilościach odpowiadających mniej niż 2,5% dawki. 89% podanej dawki wydalą się po 34 dniach.

#### Liniiowość

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

#### Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Farmakokinetyka fingolimodu i fosforanu fingolimodu 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.

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A, B i C wg skali Childa-Pugha) nie obserwowano żadnych zmian wartości  $C_{max}$  fingolimodu, natomiast wartość AUC fingolimodu wzrosła odpowiednio o 12%, 44% i 103%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg klasyfikacji Childa-Pugha) wartość  $C_{max}$  fosforanu fingolimodu obniżyła się o 22%, a wartość AUC nie ulegała znaczącym zmianom. Farmakokinetyka fosforanu fingolimodu nie była oceniana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pozorny czas półtrwania w fazie eliminacji 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 (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie fingolimodem u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

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

Stężenie fosforanu fingolimodu w stanie stacjonarnym jest o około 25% niższe 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.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przedkliniczny profil bezpieczeństwa fingolimodu oceniono u myszy, szczurów, psów i małp.

Głównymi narządami docelowymi były: układ limfatyczny (limfopenia i zanik tkanki limfoidalnej), płuca (przyrost masy, hipertrofia mięśni gładkich na połączeniu oskrzelikowo-pęcherzykowym) oraz serce (ujemny efekt chronotropowy, wzrost ciśnienia tętniczego, zmiany okołonaczyniowe i zmiany zwyrodnieniowe mięśnia sercowego) u kilku gatunków; naczynia krwionośne (waskulopatia) tylko u szczurów po podaniu dawek 0,15 mg/kg m.c. i wyższych w badaniu trwającym 2 lata, co stanowi około 4-krotność układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/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 m.c., odpowiadającej około 50-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg. Natomiast w 2-letnim badaniu na myszach stwierdzono wzrost częstości występowania chłoniaków złośliwych po zastosowaniu dawek 0,25 mg/kg m.c. i wyższych, odpowiadających około 6-krotności wielkości 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/ruchliwość plemników ani na płodność samców i samic szczura w największej testowanej dawce (10 mg/kg m.c.), odpowiadającej około 150-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę.

Fingolimod miał działanie teratogenne u szczurów po podaniu dawek wynoszących 0,1 mg/kg m.c. lub wyższych. 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 komorowej. Pełna ocena działania teratogennego u królików nie była możliwa, jednak po podaniu dawek 1,5 mg/kg m.c. i wyższych obserwowano zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu, a po podaniu dawki 5 mg/kg m.c. odnotowano obniżenie 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 przy zastosowaniu dawek niepowodujących działań toksycznych u matki. Jednak masa ciała, rozwój, zachowanie i płodność pokolenia F1 nie uległy zmianie pod wpływem leczenia fingolimodem.

Fingolimod przenikał do mleka leczonych zwierząt w okresie laktacji w stężeniach od 2- do 3-krotnie wyższych od stężeń oznaczanych w osoczu matki. Fingolimod i jego metabolity przenikały przez łożysko u ciężarnych samic 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 (KLH – ang. *keyhole limpet haemocyanin*), 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, którym podano dawki na podobnym poziomie, z wyjątkiem zmian w mineralnej gęstości kości i zaburzeń neurobehawioralnych (osłabiona reakcja wzdrygnięcia na bodziec akustyczny) obserwowanych po podaniu dawek 1,5 mg/kg m.c. i większych młodym osobnikom zwierząt oraz brak przerostu tkanki mięśniowej gładkiej w płucach młodych osobników szczura.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka kapsułki - korpus

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelatyna

#### Otoczka kapsułki - wieczko

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelatyna

### **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.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7, 28, 30, 56, 84, 98 lub 100 kapsułek twardych.  
Blistry jednodawkowe z PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 98 x 1 lub 100 x 1 kapsułka twarda.

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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie numer:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**