

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonaxon, 0,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Biały lub białawy proszek w kapsułce żelatynowej w rozmiarze nr 3, o długości $15,9 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$, złożonej z żółtego, nieprzezroczystego wieczka i białego, nieprzezroczystego korpusu, z napisem „0.5 mg” nadrukowanym czarnym tuszem na wieczku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bonaxon jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów dorosłych:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu oczyszczania organizmu z produktu leczniczego, patrz punkty 4.4 i 5.1).
lub
- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność 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 lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Dawkowanie

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

Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili 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 wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Bonaxon 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 badaniach rejestracyjnych u pacjentów w stwardnieniu rozsianym. Na podstawie klinicznych 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 Bonaxon 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 u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Bonaxon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Bonaxon można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Kapsułki twarde należy zawsze połykać w całości, bez ich otwierania.

4.3 Przeciwwskazania

- Zespół niedoboru odporności.
- Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (w tym także osoby obecnie przyjmujące leki immunosupresyjne lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia).
Podejrzana lub potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) (patrz punkt 4.4).
- 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 dławica piersiowa, udar/przejęciowy atak niedokrwienny, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca (wymagające leczenia szpitalnego) lub niewydolność serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) (patrz punkt 4.4)
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami przeciwaritmicznymi 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 msec (patrz punkt 4.4).
- Podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6). –
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem 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. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w kolejnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle słabnie w ciągu następnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca średnio wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Jednakże 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 fingolimodu. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie.

Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradyarytmią, powinno być rozpoczęte 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 fingolimodu.

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć 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 w wieku od 10 do mniej niż 12 lat lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, lub jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 msec, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją pacjenta do następnego dnia).

Po wznowieniu leczenia fingolimodem 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. Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane (patrz punkt 4.2)

U dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie 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 fingolimod nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii, nawracających omdleń lub zatrzymaniem akcji serca lub u

pacjentów z istotnym wydłużeniem QT ($QT_c > 470$ msec [dorośle kobiety], $QT_c > 460$ msec [dzieci i młodzież płci żeńskiej] or > 450 msec [dorośli mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej]), niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym (patrz także punkt 4.3). U tych pacjentów leczenie fingolimodem 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 co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia (patrz także punkt 4.5).

Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z 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 *torsades de pointes* u pacjentów z bradykardią (patrz punkt 4.3).

Doświadczenie ze stosowaniem fingolimodu jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, inhibitory kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna, digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia fingolimodem również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca (patrz także punkt 4.8 „Bradyarytmia”), jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia 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 Bonaxon u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje (patrz także punkt 4.5). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Bonaxon należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Bonaxon, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem leczenia. Jeśli stosowanie leczenia zmniejszającego częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki, zaleca się przedłużenie obserwacji 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, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QT_{cI} , z górną granicą 90% CI $\leq 13,0$ ms.

Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QT_{cI} . Nie ma jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchyłań w QT_{cI} , 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 QT_c w badaniach w stwardnieniu rozsianym, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych.

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

Działania immunosupresyjne

Fingolimod ma działanie immunosupresyjne, które 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, zwłaszcza skóry. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych 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 złośliwe skóry” oraz punkt 4.8 „Chłoniaki”).

Zakażenia

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

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Bonaxon, 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 miesiącu 3, a później przynajmniej raz na rok 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 całkowitą liczbą limfocytów $< 0.2 \times 10^9/l$.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Bonaxon należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.

Działanie fingolimodu na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych fingolimodem należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie 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. Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu.

Należy rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Bonaxon, 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 podczas leczenia i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia.

Zakażenie wirusem opryszczki

Poważne, zagrażające życiu, a czasem śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych wirusami opryszczki zwykłej i ospy wietrznej półpaśca występowały po zastosowaniu fingolimodu w dowolnym momencie leczenia. W przypadku wystąpienia opryszczkowego zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Bonaxon i zastosować odpowiednie leczenie w przypadku danego zakażenia.

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

Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych

Po wprowadzeniu fingolimodu 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 nieznan (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 (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych).

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie produktu leczniczego zawierającego fingolimod do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) (patrz punkt 4.8). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywoływanym przez wirus Johna Cunninghama (JCV), mogącym powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. Większość przypadków PML występowało po 2 lub więcej latach terapii fingolimodem. Oprócz czasu trwania ekspozycji na fingolimod, inne potencjalne czynniki ryzyka PML obejmują wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub lekami immunomodulującymi i (lub) ciężką limfopenię ($<0,5 \times 10^9 / l$). Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powinni być ściśle monitorowani pod kątem wszelkich przedmiotowych i podmiotowych objawów PML. PML może wystąpić wyłącznie przy 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. 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 ostatnich 3 miesięcy), dla późniejszego porównania. Podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML.

Podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML. Wyniki badania MRI mogą być widoczne przed wystąpieniem objawów klinicznych. Coroczne wykonywanie badania MRI może być częścią wzmoczonego monitorowania zwłaszcza u pacjentów o zwiększonym ryzyku PML.

U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano przypadki bezobjawowej PML rozpoznanej na podstawie obrazu MRI i dodatniego wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA JCV. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykluczenia PML.

Jeśli PML zostanie potwierdzona, leczenie fingolimodem należy trwale zakończyć (patrz także punkt 4.3)

U pacjentów leczonych modulatorami receptorów sfingozyno-1-fosforanu (ang. sphingosine 1-phosphate, S1P), w tym fingolimodem, u których wystąpiła PML i którzy następnie zakończyli leczenie, zgłaszano występowanie zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (ang. immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS). IRIS objawia się pogorszeniem stanu klinicznego pacjenta, które może być szybkie, prowadzić do ciężkich powikłań neurologicznych lub zgonu i często jest związane z występowaniem charakterystycznych zmian w obrazie MRI. Czas do wystąpienia IRIS u pacjentów z PML zazwyczaj wynosił od kilku tygodni do kilku miesięcy po odstawieniu modulatora receptorów S1P. Należy monitorować pacjentów pod kątem rozwoju IRIS i wdrożyć odpowiednie leczenie powiązane z nim stanu zapalnego.

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 rozmazu szyjkowego, zgodnie ze standardami postępowania.

Obrzęk płamki

Obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg, 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 zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki. Pacjenci z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą podlegają zwiększonemu ryzyku obrzęku płamki (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 fingolimodu.

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

Uszkodzenie 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). Zgłaszano również przypadki ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepu wątroby i klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby. Objawy uszkodzenia wątroby, w tym znacznie podwyższone stężenie enzymów wątrobowych w surowicy i podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej, wystąpiły już po dziesięciu dniach od podania pierwszej dawki i były również zgłaszane po długotrwałym stosowaniu. W badaniach klinicznych u 8,0% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) 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 doszło do ponad 5-krotnego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych 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.

Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów fingolimod nie powinien być stosowany (patrz punkt 4.3).

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

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Bonaxon należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, należy kontrolować aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Bonaxon. W przypadku braku objawów klinicznych, jeśli stężenie aminotransferaz wątrobowych jest większe niż 3, ale mniejsze niż 5-krotnie powyżej górnej granicy normy (GGN), bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy częściej kontrolować, w tym oznaczać stężenie bilirubiny i fosfatazy alkalicznej (ALP) w surowicy, aby określić, czy występuje dalszy wzrost i czy obecna jest alternatywna etiologia dysfunkcji wątroby.

Jeśli stężenie aminotransferaz wątrobowych jest co najmniej 5-krotnie większe od GGN lub co najmniej 3-krotnie przekraczające GGN, co wiąże się z jakimkolwiek zwiększeniem stężenia bilirubiny w surowicy, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Bonaxon. Należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby. Jeśli stężenie w surowicy powróci do normy (w tym

w przypadku wykrycia alternatywnej przyczyny dysfunkcji wątroby), leczenie fingolimodem można wznowić na podstawie dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy niezwłocznie skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny i przerwać leczenie, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby.

Nie należy wznowiać leczenia, chyba że można ustalić alternatywną etiologię objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby.

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

Wpływ na ciśnienie krwi

Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem fingolimodu do obrotu i u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia produktem leczniczym Bonaxon.

W badaniach klinicznych z SM u 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 to po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% pacjentów stosujących fingolimod 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia.

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 poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Bonaxon u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (patrz punkt 4.8).

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

W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu fingolimodu 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 produktem leczniczym Bonaxon należy przerwać.

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 produktem leczniczym Bonaxon. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Bonaxon 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

lecniczym Bonaxon zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii).

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

U pacjentów leczonych fumanem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy zachować odpowiedni okres oczyszczania organizmu z leku, w czasie którego wyniki badania 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. Teriflunomid jest również wolno usuwany z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klirens teriflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teriflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teriflunomidu na leczenie fingolimodem.

Alemtuzumab ma 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 rozważeniu.

Jednoczesne podawanie 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 (patrz punkt 4.5).

Nowotwory złośliwe

Nowotwory złośliwe skóry

U pacjentów otrzymujących fingolimod zgłaszano występowanie raka podstawnkomórkowego (BCC) i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się czujną obserwację 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 lekarza dermatologa. Z uwagi na ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, pacjentów leczonych fingolimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

Chłoniaki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu fingolimodu 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-łuszczykowego chłoniaka z komórek T (ziarniniak grzybiasty). Obserwowano także śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). U pacjentów z podejrzeniem chłoniaka należy zakończyć leczenie.

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 fingolimodu 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 przerwanieleczenia, uwzględniając indywidualne korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

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

Po dopuszczeniu fingolimodu do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Efekt ten był na ogół obserwowany w ciągu 12 tygodni po przerwaniu leczenia fingolimodem, ale zgłaszano go także w okresie do 24 tygodni po zakończeniu leczenia fingolimodem. Z tego względu wskazana jest ostrożność podczas przerywania leczenia fingolimodem. Jeśli zakończenie leczenia fingolimodem uznaje się za konieczne, należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu chorego, a pacjentów należy monitorować 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 produktem leczniczym Bonaxon, 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 podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia fingolimodem może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

Po zakończeniu leczenia fingolimodem z powodu PML zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (PML-IRIS) (patrz punkt „Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia” powyżej).

Należy również zachować ostrożność przy przerywaniu 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 Bonaxon, należy w tym czasie monitorować stan pacjentów w kierunku wystąpienia objawów właściwych dla efektu z odbicia.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Fingolimod zmniejsza 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 ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

Dzieci i młodzież

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

W szczególności należy wziąć pod uwagę następujące kwestie:

- Należy zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki (patrz „Bradyarytmia” powyżej).
- 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 beta1a. Należy zachować ostrożność w tej podgrupie pacjentów (patrz „Dzieci i młodzież” w punkcie 4.8).

- U dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem notowano pojedyncze, łagodne zwiększenia 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 punkt 4.8). Konieczne jest zachowanie ostrożności 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 addycyjnego działania tych produktów leczniczych na układ immunologiczny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas przejścia z długotrwałego leczenia środkami wpływającymi na układ immunologiczny, takimi jak natalizumab, teriflunomid lub mitoksantron (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym jednoczesne leczenie rzutów krótkimi kuracjami kortykosteroidami nie było związane ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń.

Szczepienie

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 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 efektu tego nie obserwowano po zastosowaniu diltiazemu. Nie należy rozpoczynać leczenia fingolimodem u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne lub inne substancje mogące spowalniać częstość akcji serca, takie jak leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III, antagoniści kanału wapniowego (takie jak werapamil czy diltiazem), iwabradyna, digoksyna, antagoniści cholinesterazy lub pilokarpina, ze względu na ich możliwy addycyjny wpływ na częstość akcji serca (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia fingolimodem u tych pacjentów, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca lub odpowiedniego monitorowania pacjenta podczas rozpoczynania terapii, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia, jeśli odstawienie leków zmniejszających częstość akcji serca nie jest możliwe.

Interakcje farmakokinetyczne innych substancji z fingolimodem

Fingolimod jest metabolizowany głównie przez CYP4F2. Inne enzymy, takie jak CYP3A4 mogą również 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 1,7-krotne zwiększenie ekspozycji (AUC) poprzez hamowanie CYP4F2 na fingolimod i fosforan fingolimodu. Należy zachować ostrożność stosując substancje mogące 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 pola AUC fingolimodu i jego metabolitu o około 40%. Inne silne induktory enzymu CYP3A4, na przykład ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina, efawirenz i ziele dziurawca mogą zmniejszać pole AUC fingolimodu i jego

metabolitu przynajmniej w takim samym stopniu. Ponieważ fakt ten może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność leku, jednoczesne podawanie tych substancji należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Leczenie skojarzone z preparatami dziurawca 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 środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu lub lewonorgestrelu) nie powodowało żadnych zmian w ekspozycji na doustne środki antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi środkami 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 Bonaxon, 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 sugerują, że stosowaniu fingolimodu towarzyszy 2-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych, kiedy produkt 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,
- Anomalie rozwojowe nerek,
- Anomalie rozwojowe układu mięśniowo-szkieletowego.

Brak danych dotyczących wpływu fingolimodu na przebieg porodu.

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

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 Bonaxon nie powinny karmić piersią.

Płodność

Dane z badań przedklinicznych nie sugerują, by stosowanie fingolimodu było związane ze zwiększeniem 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 podczas rozpoczynania leczenia sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność. Podczas rozpoczynania leczenia fingolimodem zaleca się, by pacjenci pozostawali pod obserwacją przez 6 godzin (patrz punkt 4.4 „Bradyarytmia”).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość $\geq 10\%$) po dawce 0,5 mg były 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%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane fingolimodu w badaniach oraz wynikające z doświadczenia 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 (częstość 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*** Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS)**
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 naczyniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel
Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka
Niezbyt często	Nudności***
Zaburzenia 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	Oslabienie
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, gamma-glutamylotransferazy, aminotransferazy asparaginianowej)
Często	Zmniejszenie masy ciała *** Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi

Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofilii
* Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10 000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych.	
** PML, IRIS i zakażenia kryptokokowe (w tym przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych) zgłaszano po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu (patrz punkt 4.4).	
*** Działania niepożądane leku pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa.	
**** Kategoria 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 i zapalenie płuc oraz w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami.

Donoszono o występowaniu przypadków rozsianych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, 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 było zgłaszane podczas leczenia fingolimodem w okresie po wprowadzeniu fingolimodu 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 rozmazu szyjkowego, 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 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. Nie oceniano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia.

Częstość występowania obrzęku płamki jest zwiększona 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% bez takiego wywiadu). Stosowanie fingolimodu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i cukrzycą, chorobą związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki (patrz punkt 4.4) nie było badane. 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 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 0,5 mg. U pacjentów stosujących fingolimod 0,5 mg częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę u osób dorosłych i poniżej 50 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w ciągu miesiąca przewlekłego 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 także 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 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 0,5 mg. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego 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 fingolimodu do obrotu były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo, iż większość pacjentów nie wymagała interwencji medycznej, jeden pacjent leczony fingolimodem 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu 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.

Cisnienie krwi

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym stosowanie fingolimodu 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 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 wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym u 8,0% oraz 1,8% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg wystąpiło bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi odpowiednio $\geq 3 \times \text{GGN}$ (górną granicę normy) i $\geq 5 \times \text{GGN}$. U niektórych pacjentów ponowne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych miało miejsce 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 normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia. U niewielkiej liczby pacjentów ($n = 10$ przy dawce 1,25 mg, $n = 2$ przy dawce 0,5 mg) ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) $\geq 5 \times \text{GGN}$, którzy kontynuowali leczenie fingolimodem, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach (patrz także punkt 4.4 „Uszkodzenia wątroby”).

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie 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 (ang. *acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM).

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

Zaburzenia naczyniowe

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 (ang. *forced expiratory volume*, FEV₁) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (ang. *diffusion capacity for carbon monoxide*, DLCO), które następnie ulegały stabilizacji. W 24. miesiącu, procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV₁ wynosiło 2,7 % dla fingolimodu 0,5 mg i 1,2 % dla placebo, różnica ta jednak zatarła się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DLCO w miesiącu 24. wyniosło 3,3 % dla fingolimodu 0,5 mg i 2,7 % dla placebo (patrz także punkt 4.4 Działania na układ oddechowy).

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 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 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 z uwagi 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 odnotowano łagodne, pojedyncze przypadki zwiększonego 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 oskrzeli.

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. Ujemny efekt chronotropowy fingolimodu utrzymuje się dłużej niż przez 6 godzin, słabnąc coraz bardziej w kolejnych dniach leczenia (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.4). Donoszono o wolnym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym i pojedynczych przypadkach występowania 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 codziennego 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 msec, 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, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AE01

Mechanizm działania

Fingolimod jest modulatorem receptora sfingozyny-1-fosforanu. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem sfingozyny-1-fosforanu (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 sfingozyny-1-fosforanu, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu 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 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 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 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 ulegają one wpływowi fingolimodu. Widoczne zwiększenie liczby limfocytów obwodowych występuje w ciągu kilku dni od przerwania leczenia fingolimodem, a normalizacja liczby limfocytów ma miejsce w ciągu jednego do dwóch miesięcy. Przewlekłe 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 efektu 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/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 efektu, jednak nie był to główny receptor odpowiedzialny za deplecję w narządach limfatycznych. Mechanizm działania w bradykardii i zwężeniu naczyń były także analizowane 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 typu IKACH lub dokomórkowego prostowniczego kanału potasowego aktywowanego białkiem G (IKACH/GIRK, ang. *inward-rectifying potassium channel / G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel*), a zwężenie naczyń wydaje się występować przy udziale kinazy Rho i mechanizmu zależnego od wapnia.

Leczenie 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 dawek fingolimodu 0,5 mg i 1,25 mg, podawanych raz na dobę dorosłym pacjentom z ustępująco-nawracającą postacią

stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS). 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 adresowane 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 niesprawności 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 Gd w 24. miesiącu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresja niesprawności 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 przeprowadzono w populacji <i>intent to treat</i> . 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%). Pomiedzy 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 powtórny, 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 niesprawności 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 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)
[†] Progresa niesprawności definiowana jako zwiększenie o 1punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach. ** p<0,001, w porównaniu z placebo Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzano w populacji <i>intent to treat</i> . 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): najważniejsze wyniki

	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 niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach [†]	6 %	8 %
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,71 (0,42, 1,21)	
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 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 zwiększenie o 1punkt 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).

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

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

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 ($\geq 85\%$). 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 powoduje zmian w $C_{\max}$ lub ekspozycji (AUC) na fingolimod. $C_{\max}$ fosforanu fingolimodu było nieznacznie zmniejszone o 34 % jednak pole AUC pozostawało niezmiennione. Dlatego fingolimod 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 %. Fosforan fingolimodu charakteryzuje się mniejszym wychwytem w komórkach krwi, wynoszącym < 17 %. Fingolimod i fosforan fingolimodu wiążą się w dużym stopniu z białkami (> 99 %).

Fingolimod w dużym stopniu podlega dystrybucji do tkanek, przy objętości dystrybucji wynoszącej około 1200 ± 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/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 katalizowany 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%), fosforan fingolimodu (10%) oraz metabolity nieaktywne (kwas karboksylowy M3 (8%), ceramid M29 (9%) oraz ceramid M30 (7%)).

Eliminacja

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 zmniejszają 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 niezminionej, są natomiast głównymi składnikami leku w kale, każdy z nich w ilościach odpowiadających mniej niż 2,5% dawki. Po 34 dniach, możliwe jest odzyskanie 89% podanej dawki.

Liniiowość

Stężenie fingolimodu i fosforanu fingolimodu zwiększa się 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

Płeć, pochodzenie etniczne i zaburzenia czynności nerek

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.

Hepatic impairment

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} fosforanu fingolimodu zmniejszyło się o 22%, a AUC nie ulegało znaczącym zmianom. Farmakokinetyka fosforanu fingolimodu 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).

Osoby w wieku podeszłym

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa fingolimodu w badaniach przedklinicznych oceniano u myszy, szczurów, psów i małp. Głównymi narządami docelowymi był układ limfatyczny (limfopenia i zanik tkanki limfoidalnej), płuca (przyrost masy, hipertrofia mięśni gładkich na połączeniu oskrzelowo-pęcherzykowym) oraz serce (ujemny efekt chronotropowy, wzrost ciśnienia krwi, zmiany okołonaczyniowe i zwyrodnienie mięśnia sercowego) u kilku gatunków; naczynia krwionośne (waskulopatia) tylko u szczurów po podaniu dawek 0,15 mg/kg mc. i większych w badaniu trwającym 2 lata, co stanowi około 4-krotność układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg na dobę.

Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze w 2-letnim badaniu biologicznym na szczurach, którym podawano fingolimod doustnie w dawkach do maksymalnej tolerowanej dawki 2,5 mg/kg mc., odpowiadającej około 50-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg. Jednak w 2-letnim badaniu na myszach stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków złośliwych przy dawkach 0,25 mg/kg mc. i większych, odpowiadających około 6-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg na 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 mc.), odpowiadającej około 150-krotności wielkości 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 wada przegrody komorowej. 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. odnotowano 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 przy zastosowaniu dawek niepowodujących toksycznych działań na matkę. Jednak masa ciała, rozwój, zachowanie i płodność pokolenia F1 nie były zmienione pod wpływem leczenia 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, 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 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

Fosforan trójwapniowy

Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tusz do nadruku

Szelak

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

Pudełko tekturowe zawierające odpowiednią liczbę blistrów z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium z odpowiednią liczbą kapsułek oraz ulotka informacyjna.

Wielkości opakowań:

Tekturowe pudełko zawierające 28 kapsułek twardych.

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

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26284

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5.03.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.07.2025