



# **Lista kontrolna dla lekarza:**

Podsumowanie zaleceń

# Aspekty dotyczące doboru pacjentów do leczenia produktem leczniczym GILENYA® (fingolimod)

Produkt leczniczy GILENYA jest przeznaczony do stosowania u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku  $\geq 10$  lat) w leczeniu wysoce aktywnej ustępująco-nawracającej postaci SM (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*)\*. Mimo, że leczenie może być odpowiednie dla wielu pacjentów, to w dalszej części materiału skupimy się na pacjentach, u których produkt leczniczy GILENYA jest przeciwwskazany lub nie jest zalecany.

## Aspekty dotyczące rozpoczynania leczenia

Produkt leczniczy GILENYA powoduje przejściowe zmniejszenie częstości rytmu serca i może wywoływać wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) po rozpoczęciu leczenia. Wszystkich pacjentów należy monitorować podczas rozpoczynania leczenia przez minimum 6 godzin. Poniżej przedstawiono krótkie podsumowanie wymagań związanych z monitorowaniem pacjentów. Więcej informacji znajduje się na str. 4.

### Lek jest odpowiedni dla

Dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży (w wieku  $\geq 10$  lat) kwalifikujących się do leczenia, z wysoce aktywną postacią RRMS, którzy nie zareagowali na pełny, właściwy cykl leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby lub pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS\*.

## Przeciwwskazania

Rozpoznany zespół niedoboru odporności, pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych (w tym osoby ze zmniejszoną odpornością), ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia, potwierdzone aktywne nowotwory złośliwe, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężkie zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub klasy III, 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), pacjenci z wyjściowym odstępem QTc  $\geq 500$  msec, pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy stwierdzono zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, udar / przemijający atak niedokrwienny, zaostrzenie niewydolności serca lub niewydolność serca klasy III/IV według New York Heart Association (NYHA), kobiety w ciąży, kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta) niestosujące skutecznej antykoncepcji oraz pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## Lek nie jest zalecany

Stosowanie leku należy rozważyć wyłącznie po dokonaniu analizy stosunku ryzyka do korzyści oraz po konsultacji z kardiologiem

Blok zatokowo-przedsionkowy, objawowa bradykardia lub nawracające omdlenia w wywiadzie, istotne wydłużenie odstępu QT<sup>†</sup>, zatrzymanie krążenia w wywiadzie, niewyrównane nadciśnienie lub ciężki bezdech senny

- ▶ **Zaleca się wydłużone monitorowanie pacjenta przynajmniej do następnego dnia**
- ▶ **Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki**

Stosowanie leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanału wapniowego zmniejszających częstość rytmu serca<sup>‡</sup> lub innych substancji, o których wiadomo, że spowalniają częstość rytmu serca<sup>§</sup>

- ▶ **Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie możliwości zmiany stosowanego leczenia na takie, które nie powoduje spowolnienia częstości rytmu serca**
- ▶ **Jeśli zmiana stosowanego leku nie jest możliwa, należy wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia**

\* Produkt leczniczy GILENYA jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych: pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg 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 T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

<sup>†</sup> QTc >470 msec (kobiety), >460 msec (dzieci i młodzież płci żeńskiej) lub >450 msec (mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej).

<sup>‡</sup> W tym werapamil lub diltiazem.

<sup>§</sup> W tym leki antyarytmiczne klasy Ia i klasy III, iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina.

# Zalecane postępowanie z pacjentami przyjmującymi produkt leczniczy GILENYA®

Lista kontrolna i podane niżej schematy zostały opracowane jako pomoc w postępowaniu z pacjentami przyjmującymi produkt leczniczy GILENYA. Opisują one najważniejsze etapy postępowania oraz kwestie do uwzględnienia podczas rozpoczęcia, kontynuowania lub kończenia terapii.

## Przed rozpoczęciem leczenia

- Leczenie produktem leczniczym GILENYA nie jest zalecane u następujących pacjentów, chyba że przewidywane korzyści przewyższają u nich potencjalne zagrożenia:

  - Pacjentów z blokiem zatokowo-przedsionkowym, objawową bradykardią lub nawracającymi omdleniami w wywiadzie, istotnym wydłużeniem odstępu QT\*, zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niewyrównanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym
    - Należy zasięgnąć porady kardiologa odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjentów podczas rozpoczynania leczenia; u tych pacjentów zaleca się wydłużenie obserwacji przynajmniej do następnego dnia
  - Pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, antagonistów kanału wapniowego zmniejszających częstość rytmu serca (np. werapamil lub diltiazem) lub inne substancje, które mogą spowalniać rytm serca (np. iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina)
    - Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady kardiologa odnośnie możliwości przejścia na terapię produktami leczniczymi, które nie spowalniają częstości rytmu serca
    - Jeśli odstawienie leków zwalniających częstość rytmu serca nie jest możliwe, należy zasięgnąć porady kardiologa odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjentów podczas rozpoczynania leczenia; zaleca się wydłużenie obserwacji przynajmniej do następnego dnia
- U dzieci i młodzieży należy ocenić fazę rozwoju w skali Tannera, zmierzyć wzrost i masę ciała oraz rozważyć ukończenie pełnego programu szczepień, zgodnie ze standardowym postępowaniem
- Upewnić się, że pacjenci nie przyjmują jednocześnie leków antyarytmicznych klasy Ia lub klasy III
- Przeprowadzić wstępne badanie elektrokardiograficzne (EKG) i wykonać pomiar ciśnienia tętniczego krwi
- Unikać jednoczesnego podawania leków przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub immunosupresyjnych ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych preparatów na układ immunologiczny. Z tego samego względu, należy starannie rozważyć decyzję o długotrwałym jednoczesnym leczeniu kortykosteroidami.
- Ocenić wyniki aktualnego (wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy) badania aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny
- Ocenić wyniki aktualnego (wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia) badania pełnej morfologii krwi
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym także nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów), że produkt leczniczy GILENYA jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji
- Produkt leczniczy GILENYA ma działanie teratogenne. Należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym (w tym także u nastoletnich dziewcząt) przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać wykonywanie testu ciążowego w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym także nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o poważnych zagrożeniach dla płodu, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego GILENYA
- Przekazać wszystkim pacjentkom, ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności unikania zajęcia w ciąży i stosowania skutecznej antykoncepcji, zarówno podczas leczenia, jak i przez 2 miesiące po jego zakończeniu. Porady tej należy udzielić w oparciu o Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży
- Opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z ciężkim, aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia
- Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym przypadki brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego związanego z HPV. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego (w tym wykonanie rozmazu szyjkowego) oraz szczepienie przeciwko nowotworowi złośliwemu związanemu z HPV, zgodnie ze standardami postępowania
- Sprawdzić obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie oraz opóźnienie rozpoczęcia leczenia o 1 miesiąc w celu umożliwienia rozwinięcia się pełnego efektu działania szczepionki
- Wykonać badanie okulistyczne u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie lub cukrzycą
- Przeprowadzić konsultację dermatologiczną. Pacjent powinien być skierowany do dermatologa w przypadku zaobserwowania podejrzanych zmian, potencjalnie sugerujących raka podstawonokomórkowego lub inne nowotwory skóry (w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla)
- Przekazać pacjentom, ich rodzicom i opiekunom Przewodnik dla Pacjenta oraz Przewodnik dla Rodziców i Opiekunów

\* QTc >470 msec (kobiety), >460 msec (dzieci i młodzież płci żeńskiej) lub >450 msec (mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej).

# Algorytm postępowania podczas rozpoczynania leczenia

Wszyscy pacjenci, w tym dzieci i młodzież, muszą być monitorowani przez co najmniej 6 godzin podczas rozpoczynania leczenia, zgodnie z poniższym algorytmem postępowania.

Procedury tej należy także przestrzegać u dzieci i młodzieży podczas zmiany dawkowania z 0,25 mg na 0,5 mg produktu leczniczego GILENYA raz na dobę.\*

Takie samo monitorowanie należy także przeprowadzić w chwili wznawiania leczenia, jeśli leczenie produktem leczniczym GILENYA 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 pierwszym miesiącu leczenia.

Ponadto, w przypadku pacjentów, u których produkt leczniczy GILENYA nie jest zalecany (patrz str. 2), należy zasięgnąć porady kardiologa dotyczącej najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania; w tej grupie osób zaleca się monitorowanie pacjenta co najmniej do następnego dnia.

## Monitorowanie przez minimum 6 godzin

- Wykonać wyjściowe badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi
- Monitorować stan pacjenta przez minimum 6 godzin pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii, z codziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. W przypadku wystąpienia objawów bradykardii obserwację należy prowadzić do czasu ich ustąpienia
  - Przez cały czas trwania 6-godzinnego okresu obserwacji zaleca się prowadzenie ciągłego monitorowania EKG (w czasie rzeczywistym)
- Wykonać badanie EKG po upływie 6 godzin

□ Czy pacjent wymagał podania leków na jakimkolwiek etapie w okresie monitorowania?

▼  
NIE

▶ TAK

Monitorować pacjenta do następnego dnia w placówce medycznej. Procedurę monitorowania po podaniu pierwszej dawki należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki produktu leczniczego GILENYA

□ Czy w którymkolwiek momencie obserwacji wystąpił blok AV trzeciego stopnia?

▼  
NIE

▶ TAK

Wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia, do momentu ustąpienia objawów

Czy pod koniec okresu monitorowania zostało spełnione którekolwiek z poniższych kryteriów?

- Częstość rytmu serca <45 uderzeń na minutę, <55 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat lub <60 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do <12 lat
- Obecność w EKG nowo rozpoznanego bloku AV stopnia co najmniej drugiego lub odstęp QTc  $\geq 500$  msec

▼  
NIE

▶ TAK

Wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia, do momentu ustąpienia objawów

□ Czy pod koniec okresu monitorowania częstość rytmu serca osiągnęła najmniejszą wartość od chwili podania pierwszej dawki leku?

▼  
NIE

▶ TAK

Wydłużyć okres monitorowania o co najmniej 2 godziny aż do momentu, gdy częstość rytmu serca wzrośnie

□ Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki leku jest zakończone

BP = ciśnienie krwi; EKG = elektrokardiogram; HR = częstość rytmu serca; QTc = odstęp QT skorygowany o częstość rytmu serca.

\* W przypadku dzieci i młodzieży (w wieku  $\geq 10$  lat) zatwierdzone dawkowanie produktu leczniczego GILENYA to 0,25 mg raz na dobę u pacjentów ważących  $\leq 40$  kg i 0,5 mg raz na dobę u pacjentów ważących  $>40$  kg.



# Podczas leczenia

- Należy rozważyć wykonanie pełnego badania okulistycznego:
  - Po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w celu wczesnego wykrycia zaburzeń widzenia spowodowanych polekowym obrzękiem plamki żółtej
  - Podczas leczenia u pacjentów z cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie
- Zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia podczas leczenia i przez okres do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia:
  - Bezwzględnie przeprowadzić badania diagnostyczne u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi zapaleniu mózgu, zapaleniu opon mózgowych lub zapaleniu opon mózgowych i mózgu i w przypadku rozpoznania rozpocząć odpowiednie leczenie
    - Podczas leczenia produktem leczniczym GILENYA zgłaszano poważne, zagrażające życiu, a niekiedy śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane przez wirus opryszczki zwykłej (HSV) i VZV
    - Otrzymywano zgłoszenia przypadków kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (niekiedy śmiertelnych) po około 2-3 latach leczenia, jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany
  - Zachować czujność względem objawów klinicznych lub wyników badania MRI mogących sugerować występowanie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML). W przypadku podejrzenia PML, leczenie produktem leczniczym GILENYA należy wstrzymać aż do wykluczenia PML
    - Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii, jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany
  - Wstrzymać leczenie podczas ciężkich infekcji
- Podczas leczenia okresowo sprawdzać morfologię krwi, w 3. miesiącu, a później przynajmniej raz na rok i przerwać leczenie, jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości  $<0,2 \times 10^9/l^*$
- Zgłaszano pewną liczbę przypadków ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby
  - W sytuacji braku objawów klinicznych:
    - Kontrolować aktywność transaminaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu podczas leczenia, a następnie okresowo aż do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym GILENYA
    - Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności górnej granicy normy (GGN) bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie, w tym oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (AP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby
    - Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i towarzyszy jej jakiegokolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego GILENYA. Należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby. Jeśli stężenia w surowicy powrócą do wartości prawidłowych (w tym w sytuacji odkrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby), leczenie produktem GILENYA można wznowić po dokonaniu uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta\*
- Podczas leczenia kobiety nie powinny zająć w ciążę. Należy przerwać leczenie, jeśli kobieta zajdzie w ciążę. Podawanie produktu leczniczego GILENYA należy przerwać na 2 miesiące przed planowaną ciążą, biorąc pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby po przerwaniu leczenia. Należy wykonać badanie ultrasonograficzne i udzielić pacjentce porady medycznej dotyczącej szkodliwego wpływu produktu leczniczego GILENYA na płód
- Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Testy ciążowe muszą być powtarzane w odpowiednich odstępach czasu
- Należy regularnie informować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców/przedstawicieli prawnych/opiekunów) o poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego GILENYA
- Należy zapewnić kobietom w wieku rozrodczym (w tym nastoletnim dziewczętom), ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom regularne porady prowadzone w oparciu o Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży
- Aby pomóc określić wpływ ekspozycji na produkt leczniczy GILENYA na ciężarne kobiety z SM, zaleca się, by lekarze zgłaszali dane ciężarnych pacjentek, które mogły być narażone na działanie produktu leczniczego GILENYA w którymkolwiek momencie ciąży (począwszy od 8 tygodni poprzedzających ostatnią miesiączkę) zgodnie z wymaganiami obowiązującymi w Polsce do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z następujących danych kontaktowych: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. 22 49 21 301, fax: 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmy Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych: Novartis Poland Sp. z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa, Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów, tel. 22 375 48 80, fax: 22 375 47 50, e-mail: [zdarzenia.niepozsadane@novartis.com](mailto:zdarzenia.niepozsadane@novartis.com) Pozwoli to na monitorowanie stanu tych pacjentek w ramach Programu Intensywnego Monitorowania Ciąży (PRIM, ang. *Pregnancy Outcomes Intensive Monitoring Program*). Lekarze mogą również wpisać ciężarną pacjentkę z SM pozostającą pod ich opieką do Rejestru kobiet w ciąży leczonych produktem GILENYA, dzwoniąc na bezpłatny numer: +800 688 266 37. Informacje dotyczące rejestru dostępne są pod adresem: [www.gilenyapregnancyregistry.com](http://www.gilenyapregnancyregistry.com)
- Zaleca się czujną obserwację pod kątem raka podstawnokomórkowego i innych nowotworów skóry; należy wykonywać kontrolę skóry co 6-12 miesięcy i skierować pacjenta do dermatologa w przypadku wystąpienia podejrzanych zmian:
  - Należy przestrzec pacjentów przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry
  - Należy upewnić się, że pacjenci nie otrzymują jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA
- Produkt leczniczy GILENYA ma działanie immunosupresyjne i może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaków (w tym ziarniniaka grzybiastego) i innych nowotworów złośliwych (zwłaszcza skóry) oraz ciężkich zakażeń oportunistycznych. Monitorowanie pacjentów powinno obejmować czujność zarówno względem nowotworów złośliwych skóry, jak i ziarniniaka grzybiastego. Należy ściśle monitorować pacjentów podczas leczenia, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna; należy zakończyć leczenie w przypadku podejrzenia ryzyka
- Zgłaszano przypadki napadów drgawkowych, w tym stanu padaczkowego. Zaleca się czujną obserwację pod kątem napadów drgawkowych, zwłaszcza u pacjentów z chorobami współistniejącymi bądź występowaniem padaczki w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym
- Należy monitorować dzieci i młodzież pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji i lęku
- Należy corocznie dokonywać powtórnej oceny korzyści z leczenia produktem leczniczym GILENYA względem ryzyka u każdego pacjenta, w szczególności u dzieci i młodzieży

\* Wznawiając leczenie należy stosować zatwierdzoną dawkę 0,5 mg raz na dobę (lub 0,25 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży [w wieku  $\geq 10$  lat] o masie ciała  $\leq 40$  kg), ponieważ inne schematy dawkowania nie zostały zatwierdzone.

## Po przerwaniu leczenia

- Powtórzyć procedurę monitorowania 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 pierwszym miesiącu leczenia
- Zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia do 2 miesięcy po przerwaniu leczenia
- Zalecić pacjentom czujną obserwację pod kątem przedmiotowych objawów zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu oraz PML
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia ze względu na poważne zagrożenia dla płodu związane ze stosowaniem produktu leczniczego GILENYA
- Doradzić kobietom przerwanie leczenia produktem leczniczym GILENYA z powodu planowanej ciąży i poinformować je, że aktywność choroby może nawrócić
- Zaleca się zachowanie czujności względem możliwości wystąpienia ciężkiego nasilenia aktywności choroby po przerwaniu leczenia
  - W przypadku ciężkiego nasilenia aktywności choroby należy rozpocząć odpowiednie leczenie, zgodnie z wymaganiami

## Podsumowanie zaleceń odnoszących się do dzieci i młodzieży

- Należy rozważyć ukończenie pełnego programu szczepień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym GILENYA
- Należy poinformować pacjentów i ich rodziców / opiekunów o immunosupresyjnym działaniu produktu leczniczego GILENYA
- Należy oceniać rozwój fizyczny dziecka (w skali Tannera) oraz mierzyć wzrost i masę ciała dziecka, zgodnie ze standardami postępowania
- Należy monitorować czynność układu sercowo-naczyniowego
- W chwili rozpoczynania leczenia należy przeprowadzić procedurę monitorowania właściwą dla podania pierwszej dawki leku ze względu na ryzyko bradyarytmii
- Należy powtórzyć procedurę monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki leku u dzieci i młodzieży w chwili zmiany dawkowania z 0,25 mg na 0,5 mg produktu leczniczego GILENYA raz na dobę\*
- Należy podkreślić znaczenie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, zwłaszcza w odniesieniu do przerwania leczenia i konieczności powtórzenia procedury monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki
- Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji i lęku
- Należy przekazać wskazówki dotyczące monitorowania pod kątem napadów drgawkowych

\* U dzieci i młodzieży (w wieku  $\geq 10$  lat) zatwierdzona dawka produktu leczniczego GILENYA to 0,25 mg raz na dobę u pacjentów ważących  $\leq 40$  kg i 0,5 mg raz na dobę u pacjentów ważących  $>40$  kg.

# Gilena® Finglimod

▼ Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt „Działania niepożądane”.

**Postać, skład:** Kapsułka twarda. Każda kapsułka twarda zawiera 0,25 mg lub 0,5 mg finglimodu (w postaci chlorowodoru). **Wskazania:** Lek Gilena jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci zatwardnienia rozlanego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych: • 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 ChPL). • Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących zmniejszenie w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadołinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. **Dawkowanie:** Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. U dorosłych, zalecana dawka leku Gilena to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych), zalecana dawka zależy od masy ciała: • Dzieci i młodzież o masie ciała  $\leq$  40 kg: jedna kapsułka 0,25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. • Dzieci i młodzież o masie ciała > 40 kg: jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Dzieci i młodzież rozpoczynając leczenie od kapsulek 0,25 mg, a następnie osiągniętej stabilnej masy ciała powyżej 40 kg powinni przejść na leczenie kapsułkami 0,5 mg. Po zmianie dawki dobowej z 0,25 mg na 0,5 mg zaleca się powtórzenie takiej samej monitorowania podaniu pierwszej dawki, jak w przypadku rozpoczynania leczenia. Lek Gilena można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. Zaleca się takie same 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. **Szczególne populacje pacjentów. Pacjenci w podeszłym wieku:** Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując lek Gilena u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz ChPL). **Zaburzenia czynności nerek:** Lek Gilena 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:** Leku Gilena nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stropnia C wg Child-Pugh). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie (patrz ChPL). **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Gilena u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Aktualne dane przedstawiono w ChPL. **Przeciwwskazania:** Zespół niedoboru odporności. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z uśpioną zdolnością odpornością (w tym także osoby obecnie przyjmujące lek immunosupresyjny lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia). Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica). Aktywne złośliwe choroby nowotworowe. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stropnia C wg Child-Pugh). Pacjenci z zawalem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową, udarem/przeijściowym atakiem niedokrwienia, zaostreniem przewlekłej niewydolności serca (wymagającym leczenia szpitalnego) lub niewydolnością serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy (patrz ChPL). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub klasy III (patrz ChPL). 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 ChPL). Pacjenci z wyższym odstępem QTc  $\geq$  500 msec (patrz ChPL). Podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz ChPL). Nadzwyczajowo na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **Środki ostrożności/Ostrzeżenia:** Rozpoczęcie leczenia lekiem Gilena powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przernijającego, samistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz ChPL). 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 stabilny 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, zmniejszenie częstości akcji serca pod wpływem finglimodu 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 leku Gilena. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z ogólnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą urządzenia EKG w tym 6-godzinny okres. Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradykardią, 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 leku Gilena. 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 lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, lub jeśli odstęp QTc wynosi  $\geq$  500 msec, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej) z trzymając pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakikolwiek momencie leczenia również spowodowało skutków przedłużonym monitorowaniem (co najmniej) obserwacją pacjenta do następnego dnia). Po wznowieniu leczenia lekiem Gilena 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 lekiem Gilena. Zaleca się takie same monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia. U pacjentów leczonych finglimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki inwersji zaskórki T. Jeśli wystąpi inwersja zaskórki 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 lek Gilena nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem zatokowo-przedmiotowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii bądź nawracających omdleń lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QTc [QTc > 470 msec (kobiety) lub > 450 msec (mężczyźni)]. Ponieważ znaczna bradykardia może być źle tolerowana przez pacjentów z zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym, lek Gilena nie powinien być stosowany u tych pacjentów (patrz ChPL). U tych pacjentów leczenie lekiem Gilena należy rozważać tylko, jeśli przewidywane korzyści przewyższą możliwe ryzyko. Jeśli leczenie jestbrane pod uwagę, przed jego rozpoczęciem należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta, podczas rozpoczynania leczenia zaleca się, co najmniej, przedłużenie monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia (patrz ChPL). Stosowanie leku Gilena nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyna, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antyarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków torsades de pointes u pacjentów z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie leczenia lekiem Gilena powoduje spowolnienie częstości akcji serca, leku Gilena nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami. Doświadczenie ze stosowaniem leku Gilena jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery kanału wapniowego spowalniającego czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna, digoksyna, środki hamujące aktywność cholinergiczną lub piperkinam). Ponieważ rozpoczynanie leczenia lekiem Gilena również jest związane z zmniejszeniem częstości akcji serca, jednocześnie stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie adytywne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia lekiem Gilena u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje. U tych pacjentów leczenie lekiem Gilena należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższą możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia lekiem Gilena, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie lekami nieopodlegającymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii lekiem Gilena. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki, zaleca się, co najmniej, przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki leku Gilena (patrz ChPL). **Odstęp QTc:** W badaniu dotyczącym wpływu dawek 1,25 mg lub 2,5 mg finglimodu w stanie stacjonarym na odstęp QTc, przy utrzymujących się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie finglimodem powodowało wydłużenie QTc, z górną granicą 90% CI  $\leq$  310 ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na finglimod a wydłużeniem QTc. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchylenia w QTc, bądź też bezwzględnych, związanych z leczeniem finglimodem. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w stwardnieniu rozsianym, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QTc nie byli włączani do badań klinicznych. Należy unikać stosowania leków, które mogą wydłużać odstęp QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemię lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT. **Działania nieumiejętne:** Finglimod 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 wcześniejsze zapalenie immunosupresyjne. W przypadku podejrzenia ryzyka, należy rozważyć zakończenie leczenia na podstawie oceny lekarza dokonanej w każdym indywidualnym przypadku (patrz ChPL). **Zakażenia:** Wymytny efekt farmakodynamiczny leku Gilena polega na zaleźnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20–30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych (patrz ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilena, powinni być dostępne aktualne (t.j. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) lub po przerwanu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3, a później przy najmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzone, bezwzględna liczba limfocytów < 0,2 x 10<sup>9</sup>/L powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie finglimodem było przerwane u pacjentów z całkowitą liczbą limfocytów < 0,2 x 10<sup>9</sup>/L. Rozpoczęcie leczenia lekiem Gilena należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Działanie leku Gilena na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (patrz ChPL). U pacjentów leczonych lekiem Gilena 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, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią. Eliminacja finglimodu 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 lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia finglimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia. **Zakażenie wirusem herpes:** Po zastosowaniu produktu leczniczego Gilena w dowolnym momencie leczenia występowaly poważne, zagrażające życiu, a czasami śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane wirusem opryszczki zwykłej oraz wirusem osy wietrznej i półpasca. Jeśli wystąpi zapalenie mózgu, zapalenie opon lub zapalenie opon mózgowych, należy zakończyć podawanie produktu Gilena i zastosować leczenie odpowiednie dla danego zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilena należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus osy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilena u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzić przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego cyklu szczerpienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi osy wietrznej półpasca (VZV, ang. *varicella-zoster virus*). U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczerpionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilena. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczerpionki, należy rozpocząć leczenie lekiem Gilena 1 miesiąc po szczerpieniu. **Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych:** Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego), niekiedy śmiertelne, występujące po około 2–3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany. 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 finglimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia finglimodem należy przeprowadzić konsultację wiodowską (t.j. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych). **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia:** Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia finglimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywołanym 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 narastającym wiekiem ekspozycji na lek, dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany. Inne przypadki PML występowały u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem i w takim przypadku związek z PML jest niemyślny. PML może wystąpić wyłącznie przy obecności zakażenia JCV. Wykonując badania na obecność JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu immunofeni na dokładność badań na obecność przeciwciał przeciwko JCV u pacjentów leczonych finglimodem. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem leczenia finglimodem należy uzyskać wysłowny 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. MRI może być częścią wspomnianego monitorowania u pacjentów uznanych za osoby podlegające zwiększonemu ryzyku PML. U pacjentów leczonych finglimodem 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 finglimodem aż do wykluczenia PML. **Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego:** Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego od HPV było zgłaszane podczas leczenia finglimodem w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości finglimodu należy rozważyć szczerpienie przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia finglimodem biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące szczerpienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, w tym wykonywanie rozmazów szyjkowego, zgodnie ze standardami postępowania. **Obrazek plamki:** Obrazek plamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych finglimodem 0,5 mg, przy czym występował on głównie w ciągu pierwszych 3–4 miesięcy leczenia. 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 plamki. Pacjenci z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą podlegają zwiększonemu ryzyku obrzęku plamki. Stosowanie leku Gilena 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 leku Gilena. Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia lekiem Gilena u pacjentów z obrzękiem plamki. Zaleca się przerwanie leczenia lekiem Gilena, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk plamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia lekiem Gilena po ustąpieniu obrzęku plamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta. **Uszkodzenie wątroby:** U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych lekiem Gilena zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginowej (AST). Zgłaszano także przypadki ostrej niewydolności wątroby wymagające przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotne uszkodzenie wątroby. Objawy uszkodzenia wątroby obejmujące znaczne zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w surowicy i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej występowały już po dziesięciu dniach od podania pierwszej dawki i były także zgłaszane po długotrwałym stosowaniu. W badaniach klinicznych u 8,0% pacjentów leczonych finglimodem 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 finglimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie finglimodem 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 finglimodu. 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 przerwanu leczenia finglimodem. Stosowanie leku Gilena nie było badane u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów lek Gilena nie powinien być stosowany. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości finglimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby aż do jego ustąpienia. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilena należy zapoznać się z ostatnimi (t.j. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy należy kontrolować w 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącu leczenia, a następnie okresowo do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia. W przypadku braku objawów klinicznych, jeśli aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności GGN bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP). Aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby. Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i towarzyszy jej jakiegokolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Gilena. Należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby. Jeśli stężenia w surowicy powrócą do wartości prawidłowych (w tym w sytuacji odroczenia innej przyczyny) zaburzeń czynności wątroby, leczenie produktem Gilena można wznowić po dokonaniu uzważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta. W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomą przyczyną, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczka i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy niezwłocznie skontaktować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny i przerwać leczenie, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby. Leczenia nie należy wznowiać o ile nie ustalono innej możliwej etiologii przedmiotowych i podmiotowych objawów uszkodzenia wątroby. Mimo braku dowodów świadczących o tym, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania leku Gilena, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Gilena u pacjentów ze złąkowaną chorobą wątroby w wywiadzie. **Wpływ na ciśnienie krwi:** Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków były włączeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu i u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia lekiem Gilena. W badaniach klinicznych z 5M u pacjentów leczonych finglimodem 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 szczególnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia lekiem Gilenya. **Działania na układ oddechowy:** Podczas leczenia lekiem Gilenya obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenku węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano począwszy od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując lek Gilenya u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwiłkaniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. **Zespół odwracalnej tylniej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome).** W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylniej encefalopatii (PRES). Do zgłaszanych objawów należały 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 niedokrwionego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tylniej encefalopatii (PRES), leczenie lekiem Gilenya należy przerwać. **Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi:** Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Gilenya u pacjentów zmieniających leczenie z teriflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie lekiem Gilenya. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na lek Gilenya należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilenya zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenię). Leczenie lekiem Gilenya może być na ogół rozpoczęte bezopóźnieniem po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru. U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilenya 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 odstąpieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Teriflunomid jest również wolno usuwany z osocza. Jeśli nie stosuje 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 leku lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 35 miesięcy. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teriflunomidu na leczenie lekiem Gilenya. Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczęcia leczenia lekiem Gilenya 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 skórzane fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca (patrz ChPL). **Nowotwory złośliwe:** U pacjentów otrzymujących lek Gilenya zgłaszano występowanie raka podstawnokomórkowego (BCC) i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla. Zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczęcia 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 fototerapii PUVA. **Chłoniaki:** W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki chłoniaka (patrz punkt 4.8). Zgłaszane przypadki miały niejednorodny charakter, w większości były to chłoniaki niezarzemne, w tym chłoniak z komórek B i chłoniak z komórek T. Odnotowano przypadki skórno-chłoniaka z komórek T (ziarniak grzybiasty). Obserwowano także śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). U pacjentów z podejrzeniem chłoniaka należy zakończyć leczenie lekiem Gilenya. **Kobiety w wieku rozrodczym:** Ze względu na ryzyko dla płodu lek Gilenya jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nieustojących skutecznej antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia, kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, muszą złożyć ujemny wynik testu ciążyowego i muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz ChPL). **Ciąża:** Brak danych dotyczących wpływu fingolimodu na przebieg porodu. Fingolimod jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz ChPL). Leczenie fingolimodem należy przerwać 2 miesiące przed planowaną ciążą. 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:** Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych fingolimodu u niemowląt karmionych piersią, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Gilenya nie powinny karmić piersią. **Zmiany gospodobnych:** Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zmian gospodobnych w przebiegu rzutu SM. W ciężkich rzutach należy wykonać badanie rzutu SM. W ciężkich rzutach należy wykonać badanie rzutu SM. Wykluczyć występowanie zmian gospodobnych. Lekarz powinien w każdym przypadku rozważyć odstąpienie produktu leczniczego Gilenya, uwzględniając indywidualne korzyści i ryzyko związane z leczeniem. **Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) po zakończeniu leczenia fingolimodem:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Efekt ten był na ogół obserwowany w ciągu 12 tygodni od przerwania leczenia fingolimodem, ale zgłaszano go także w okresie do 24 tygodni od zakończenia leczenia fingolimodem. Z tego względu wskazana jest ostrożność podczas przerwania leczenia fingolimodem. Jeśli szczególnie zgłaszane leczenie 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. **Przerwanie leczenia:** W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia lekiem Gilenya, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu (patrz ChPL). U większości pacjentów liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz ChPL), chociaż pełna regeneracja może u niektórych pacjentów trwać znacznie dłużej. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z niedociśnieniem objętościową na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia lekiem Gilenya może spowodować działania addytywne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności. Należy również zachować ostrożność przy przerywaniu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia (patrz punkt „Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) powyżej”). W razie konieczności przerwania leczenia produktem Gilenya, należy w tym czasie monitorować stan pacjentów pod kątem wystąpienia objawów włosnowych dla efektu z odbicia. **Wpływ na wyniki badań serologicznych:** Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redestytucji do wrotnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych lekiem Gilenya. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krzących komórek jednokładowych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krzących limfocytów. **Dzieci i młodzieży:** Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest podobny, jak u pacjentów dorosłych i dlatego ostrzeżenia i środki ostrożności stosowane u pacjentów dorosłych mają zastosowanie również do dzieci i młodzieży. W szczególności należy wziąć pod uwagę następujące kwestie przepisując produkt leczniczy Gilenya dzieciom i młodzieży: •Należy zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki (patrz ChPL). Takie same środki ostrożności, jak po podaniu pierwszej dawki są zalecane, gdy pacjenci zmieniają dawkę dobową z 0,25 mg na 0,5 mg. • W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych, lek, obrzonię 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. • U dzieci i młodzieży leczonych produktem Gilenya 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 produktem leczniczym Gilenya (patrz ChPL). • 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 ChPL). 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. **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (występujące u ≥10% podczas stosowania dawki 0,5 mg to ból głowy (24,5%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (15,2%), biegunka (12,6%), kaszel (12,3%), grypa (11,4%), zapalenie zatok (10,9%) i ból pleców (10,0%). Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i wynikające z doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu pochodzą zarówno ze zgłoszeń spontanicznych jak i z danych literaturowych. Częstość ich występowania przedstawiono według następującej konwencji: bardzo często (≥1/100), często (≥1/1000 do <1/100), niezbyt często (≥1/10000 do <1/1000), rzadko (≥1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. **Bardzo często:** grypa, zapalenie zatok, ból głowy, kaszel, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginianowej (AST)]. **Często:** zakazenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież psy, rak podstawnokomórkowy, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, migrena, nieostre widzenie, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie, nudności, wysypk, świąd, osłabienie, zmniejszenie siły ciała\*, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi. **Niezbyt często:** zapalenie płuc, czerniak złośliwy\*\*, malopłytkowość, obniżenie nastroju, obrzęk płamki, nudności\*\*\*. **Rzadko:** chłoniak\*\*\*, rak kolczystokomórkowy\*\*\*\*, zespół odwracalnej tylniej encefalopatii (PRES)†. **Bardzo rzadko:** inwersja żaluznika\*\*\*\*, mięsak Kaposiego\*\*\*\*, **Częstość nieznana:** postępująca wielonogowa leukoencefalopatia (PML)\*\*\*, zakazenia kryptokokowe\*\*, rak z komórek Merkla\*\*, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna\*\*\*, obrzęk obwodowy\*\*\*, obrzęk nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywki obrzęk naczyńioruchowy po rozpoczęciu leczenia\*\*\*, ciężkie zaostrzenie choroby po zakończeniu leczenia fingolimodem\*\*\*, ostra niewydolność wątroby\*\*\*, zmniejszenie liczby neutrofilii. **Opis wybranych działań niepożądanych:** **Zakazenia:** W badaniach klinicznych w stwierdzeniu rozszarpanym całkowita częstość zakażeń (65%) po podaniu dawki 0,5 mg była podobna jak po podaniu placebo. Jednak u pacjentów leczonych lekiem Gilenya częściej występowały zakazenia dolnych dróg oddechowych, głównie zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc oraz w mniejszym stopniu zakazenia herpeswirusami. Donoszono o występowaniu przypadków rozszarpanych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, np. wirusami (np. wirusem osipy wirusnej i półpasica [VZV], wirusem JC [Johna Cunninghama] wywołującym postępującą wielonogową leukoencefalopatię, wirusem opryszczki pospolitej [HSV]), grzybami (np. kryptokokami, w tym kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych) lub bakteriami (np. atypowymi mykobakteriami), z których większość była śmiertelna. **Obrzęk płamki:** W badaniach klinicznych w stwierdzeniu rozszarpanym obrzęk płamki występował u 0,5% pacjentów leczonych zalecanymi dawkami 0,5 mg oraz u 11% pacjentów leczonych większą dawką 1,25 mg. Większość tych przypadków miała miejsce w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy pacjenci zgłaszali także 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 lekiem Gilenya. Nie obserwowano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia. Częstość występowania obrzęku płamki jest zwiększona u pacjentów ze stwierdzeniem rozszarpanym 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 leku Gilenya u pacjentów ze stwierdzeniem rozszarpanym i cukrzycą, chorobą związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki 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 lekiem Gilenya powoduje zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w stwierdzeniu rozszarpanym 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 leku Gilenya 0,5 mg. U pacjentów stosujących lek Gilenya 0,5 mg częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w ciągu miesiąca przedawkowania. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych pacjentów występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i (lub) kołatanie serca, które ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia (patrz ChPL). W badaniach klinicznych w stwierdzeniu rozszarpanym wykryto blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w EKG) po rozpoczęciu leczenia u 4,7% pacjentów przyjmujących fingolimod 0,5 mg, u 2,8% pacjentów przyjmujących domiśniewo interferon beta-1a oraz u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia wykryto u mniej niż 0,2% pacjentów stosujących lek Gilenya 0,5 mg. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia pierwszego stopnia, samoistnie ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas sześciogodzinnej obserwacji pacjenta od podania pierwszej dawki leku Gilenya. Stan pacjentów samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu były zazwyczaj przemiające, bezobjawowe i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo iż większość pacjentów nie wymagała interwencji medycznej, jeden pacjent leczony lekiem Gilenya 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano pojedyncze zdarzenia występujące z opóźnieniem w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, w tym przemiające asystolie i zgon z niewyjaśnionej przyczyny. Ocena tych przypadków w badaniach klinicznych z udziałem jednoczesnego przyjmowania innych leków i (lub) choroby współistniejącej. Związek tych zdarzeń z lekiem Gilenya jest niepewny. **Cisnienie krwi:** W badaniach klinicznych w stwierdzeniu rozszarpanym stosowanie leku Gilenya 0,5 mg było związane ze średnim zwiększeniem o około 3 mmHg skurczowego ciśnienia krwi oraz o około 1 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowanych 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 leku do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia leku Gilenya. **Czynność wątroby:** U pacjentów ze stwierdzeniem rozszarpanym lekiem Gilenya zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w stwierdzeniu rozszarpanym u 8,0% oraz u 1,8% pacjentów leczonych lekiem Gilenya 0,5 mg wystąpiło bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi odpowiednio o ≥3x GGN (górną granicę normy) i ≥5x GGN. U niektórych pacjentów ponownie zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych miało miejsce po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z lekiem. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) odnotowano 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 odstąpieniu leku Gilenya. U niewielkiej liczby pacjentów (N=10 przy dawce 1,25 mg, N=2 przy dawce 0,5 mg) ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) ≥5x GGN, którzy kontynuowali leczenie lekiem Gilenya, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach. **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 zbliznione do ostrego rozlanego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM, ang. acute disseminated encephalomyelitis). **Zaburzenia naczyniowe:** Rzadkie przypadki wzrostowej choroby tętnic obwodowych występowały u pacjentów leczonych większymi dawkami (2,5 mg). **Układ oddechowy:** Podczas leczenia lekiem Gilenya, począwszy od 1. miesiąca obserwowano nieznaczne, zależne od dawki zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>, ang. forced expiratory volume) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DLCO, ang. diffusion capacity for carbon monoxide), które następnie ulegały stabilizacji. W 24. miesiącu, procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV<sub>1</sub> względem wartości wyjściowych wynosiło 2,7% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zatarała się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DLCO w miesiącu 24. wyniosło 3,3% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 2,7% dla placebo. **Chłoniaki:** Obserwowano przypadki rzutu typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu leku do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). Częstość występowania chłoniaków niezarzemnych (z komórek B i T) po zastosowaniu leku Gilenya była większa w badaniach klinicznych niż spodziewana w populacji ogólnej. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano także pewne przypadki chłoniaków z komórek T. **Zespół hemofagocytyczny:** U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytycznego zakończone zgonem w przebiegu zakażeń. Zespół hemofagocytyczny to rzadka choroba, opisywana w związku z zakażeniami oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi. **Dzieci i młodzieży:** W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży (patrz ChPL) 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 dobiegł 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 stwierdzeniem rozszarpanym 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 podejrzanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu leku do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL). **Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:** EU/1/11/677/001-008. Lek wydawany na receptę (Rpz). **Podmiot odpowiedzialny:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia. **Uwaga:** Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku. **Pełna informacja o leku jest dostępna w:** Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. 22 375 4 888. **Opracowano:** 12/2020.

\* Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych. \*\* PML i zakażenia kryptokokowe, w tym przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu. \*\*\* Działania niepożądane 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.

Zgodnie z Aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produkt leczniczy dostępny w ramach programu lekowego LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCE SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO LUB PIERWOTNE POSTĘPUJĄCEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35). Cena hurtowa brutto dla produktu leczniczego Gilenya, kapsułki twarde 28 szt., 0,5 mg wynosi 7128,89 zł. Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta wynosi 0 zł.



Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa  
tel. 22 375 4 888, fax 22 375 4 700

PL210614850 06/2021  
GIL\_ver. 13/02/2021\_FINAL  
Data zatwierdzenia: 11/05/2021