

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda

Kapsułka wielkości 16 mm, składająca się z dwóch cylindrycznych części: jasnożółtej nieprzezroczystej części zewnętrznej i białej nieprzezroczystej części wewnętrznej; z nadrukiem czarnym tuszem "FTY0.5 mg" na części zewnętrznej oraz dwiema opaskami wykonanymi żółtym tuszem na wewnętrznej części kapsułki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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:

- 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 T2-zależnych 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

Zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia 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 pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Gilenya u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Produkt leczniczy Gilenya 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 Gilenya 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).

##### *Pacjenci z cukrzycą*

Produkt leczniczy Gilenya nie był badany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Gilenya u tych pacjentów, z uwagi na potencjalne zwiększenie ryzyka obrzęku płamki (patrz punkty 4.4 i 4.8). U tych pacjentów należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wykrycia obrzęku płamki.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Gilenya u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Rozpoznany 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).

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

Potwierdzone aktywne złośliwe choroby nowotworowe.

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

Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową, udarem/przejęciowym atakiem niedokrwinnym, zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca (wymagającym leczenia szpitalnego) lub niewydolnością serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4)

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi 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  $\geq 500$  msec (patrz punkt 4.4).  
Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya 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 produktu leczniczego Gilenya. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cegodinnym 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 produktu leczniczego Gilenya.

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 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).

U 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 produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii bądź nawracających omdleń lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (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, produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u tych pacjentów (patrz także punkt 4.3). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozważać tylko, jeśli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli leczenie jest brane pod uwagę, przed jego rozpoczęciem 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 produktu leczniczego Gilenya nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, 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 produktem leczniczym Gilenya powoduje spowolnienie częstości akcji serca, produktu leczniczego Gilenya nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery 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 produktem leczniczym Gilenya 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 Gilenya u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje (patrz także punkt 4.5). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Gilenya. 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 produktu leczniczego Gilenya (patrz także punkt 4.5).

Po wznowieniu leczenia produktem leczniczym Gilenya mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Gilenya. 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.

### Odstęp QT

W badaniu dotyczącym wpływu dawek 1,25 mg lub 2,5 mg fingolimodu w stanie stacjonarnym na odstępn QT, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QTcI, z górną granicą 90% CI  $\leq 13,0$  ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QTcI. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchyień w QTcI, bądź to bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem.

Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach 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 QTc 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 skóry” oraz punkt 4.8 „Chłoniaki”).

### Zakażenia

Główny efekt farmakodynamiczny produktu leczniczego Gilenya 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 Gilenya, 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 Gilenya należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.

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

Działanie produktu leczniczego Gilenya na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya 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 podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya.

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

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego), niekiedy śmiertelnego, występujące po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest 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).

Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) (patrz punkt 4.8). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywoływanym przez wirus Johna Cunninghama (JCV), mogącym powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab. Jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznan. Inne przypadki PML wystąpiły u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem i w takim przypadku związek z PML jest znany. 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. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy uzyskać wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonanego w ciągu 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. MRI może być częścią wzmożonego monitorowania u pacjentów uznanych za osoby podlegające zwiększonemu ryzyku PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykluczenia PML.

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 lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia.

### 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 produktu leczniczego Gilenya nie było badane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia produktem leczniczym Gilenya u pacjentów z obrzękiem płamki. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia produktem leczniczym

Gilena po ustąpieniu obrzęku płamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta.

### Czynność wątroby

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym Gilena zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). W badaniach klinicznych u 8,0% 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 produktu leczniczego Gilena nie było badane u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów produkt leczniczy Gilena 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 Gilena należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się bardziej niż 5-krotnie powyżej GGN, badania kontrolne należy przeprowadzać częściej, włączając pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej (ALP). Przy wielokrotnym potwierdzeniu zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych więcej niż 5-krotnie powyżej GGN, leczenie produktem leczniczym Gilena należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko w przypadku, gdy aktywność transaminazy wątrobowej ulegnie normalizacji.

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 skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i przerwać podawanie produktu leczniczego Gilena, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby (np. aktywność transaminaz wątrobowych powyżej 5-krotności GGN i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy). Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy uda się określić inną przyczynę uszkodzenia wątroby czy nie oraz od korzyści dla pacjenta wynikających z podjęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem związanym z nawrotem zaburzeń czynności wątroby.

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

### 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 produktem leczniczym Gilenya. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

#### Wpływ na ciśnienie krwi

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

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 produktem leczniczym Gilenya.

#### Działania na układ oddechowy

Podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>) 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 Gilenya u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (patrz także punkt 4.8).

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

W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.8). Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), leczenie produktem leczniczym Gilenya należy przerwać.

#### Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Gilenya u pacjentów zmieniających leczenie z teriflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie produktem leczniczym Gilenya. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy 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 produktem leczniczym Gilenya zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii).

Leczenie produktem leczniczym Gilenya może być na ogół rozpoczynane bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru.

U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym 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 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 produktem leczniczym Gilenya.

Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym 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 skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca (patrz punkt 4.5).

#### Nowotwory skóry

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gilenya zgłaszano występowania raka podstawnokomórkowego (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.

#### Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia)

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu chorego (patrz punkt „Przerwanie leczenia” poniżej).

#### Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya, 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 produktem leczniczym Gilenya może spowodować działania addycyjne 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 właściwych dla efektu z odbicia.

#### **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 produktem leczniczym Gilenya 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 zmniejszyła się dodatkowo o 15% na początku leczenia fingolimodem, natomiast efektu tego nie obserwowano po zastosowaniu diltiazemu. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Gilenya u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne lub inne substancje mogące spowalniać częstość akcji serca, takie jak leki antyarytmiczne 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 produktem leczniczym Gilenya 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

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym wymagany jest negatywny wynik testu ciążowego, należy również udzielić informacji dotyczących poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya. Ponieważ eliminacja produktu leczniczego Gilenya z organizmu trwa około dwa miesiące od przerwania leczenia (patrz punkt 4.4), ryzyko dla płodu może utrzymywać się w tym okresie, wymagając dalszego stosowania antykoncepcji.

##### Ciąża

Kobieta nie powinna zająć w ciążę podczas leczenia i zaleca się stosowanie czynnej antykoncepcji. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Gilenya, zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya.

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

Brak danych dotyczących wpływu fingolimodu na przebieg porodu.

##### 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 Gilenya 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

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

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Populacja oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Gilenya pochodzi z dwóch badań klinicznych III fazy kontrolowanych placebo i jednego badania klinicznego III fazy kontrolowanego substancją czynną. Badania te były prowadzone z udziałem pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego. Populacja ta obejmowała łącznie 2 431 pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya (0,5 lub 1,25 mg). Badanie D2301 (FREEDOMS) było 2-letnim badaniem klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem 854 pacjentów leczonych fingolimodem (placebo: 418). Badanie D2309 (FREEDOMS II) było 2-letnim badaniem klinicznym kontrolowanym placebo, z udziałem 728 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, leczonych fingolimodem (placebo: 355). W zbiorczych danych z tych dwóch badań, najcięższymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg były zakażenia, obrzęk płamki i przejściowy blok przedsionkowo-komorowy na początku leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania  $\geq 10\%$ ) produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg należały grypa, zapalenie zatok, ból głowy, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i kaszel. Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym dla produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg, prowadzącym do przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,2 %). W rocznym badaniu D2302 (TRANSFORMS) z udziałem 849 pacjentów leczonych fingolimodem, w którym jako lek porównawczy stosowano interferon beta-1a, działania niepożądane były na ogół podobne do działań obserwowanych w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z uwzględnieniem różnic w czasie trwania badania.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane produktu leczniczego Gilenya w badaniach D2301 (FREEDOMS) oraz D2309 (FREEDOMS II). Częstość ich występowania przedstawiono według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

#### **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: Obrzęki obwodowe\*\*\*

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Częstość nieznana: Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po rozpoczęciu leczenia\*\*\*

#### **Zaburzenia psychiczne**

Często: Depresja

Niezbyt często: Obniżenie nastroju

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często: Ból głowy

Często: Zawroty głowy

Migrena

Rzadko: Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)\*

#### **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

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

Bardzo często: Kaszel

Często: Duszność

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: Biegunka

Niezbyt często: Nudności\*\*\*

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

Często: Wyprysk

Łysienie

Świąd

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

Bardzo często: Ból pleców

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

Często: Osłabienie

#### **Badania diagnostyczne**

Bardzo często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginianowej (AST))

Często: Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi

Częstość nieznana: Zmniejszenie liczby neutrofilii

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

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

\*\*\* 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.

## 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 produktem leczniczym Gilenya 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 leku do obrotu zgłaszano przypadki zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, np. wirusami (np. wirusem ospy wietrznej i półpaśca [VZV], wirusem JC [Johna Cunninghama] wywołującym postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, wirusem opryszczki pospolitej [HSV]), grzybami (np. kryptokokami, w tym kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych) lub bakteriami (np. atypowymi mykobakteriami), z których część była śmiertelna (patrz punkt 4.4).

### 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 produktem leczniczym Gilenya. 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 produktu leczniczego Gilenya 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 produktem leczniczym Gilenya 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 produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg. U pacjentów stosujących produkt leczniczy 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 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 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 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 stosujących produkt leczniczy Gilenya 0,5 mg. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas sześciogodzinnej obserwacji pacjenta od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Stan pacjentów

samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo, iż większość pacjentów nie wymagała interwencji medycznej, jeden pacjent leczony produktem leczniczym Gilenya 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia.

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

#### Ciśnienie krwi

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym stosowanie produktu leczniczego Gilenya 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 produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia produktu leczniczego Gilenya (patrz także punkt 4.4, Wpływ na ciśnienie krwi).

#### Czynność wątroby

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym Gilenya zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym u 8,0% oraz 1,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya 0,5 mg wystąpiło bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi odpowiednio o  $\geq 3x$  GGN (górną granicę normy) i  $\geq 5x$  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 odstawieniu produktu leczniczego 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)  $\geq 5x$  GGN, którzy kontynuowali leczenie produktem leczniczym Gilenya, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach (patrz także punkt 4.4, Czynność wątroby).

#### Zaburzenia układu nerwowego

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

#### Zaburzenia naczyniowe

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

#### Układ oddechowy

Podczas leczenia produktem leczniczym 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 zatarła 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 różnych typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). Częstość występowania chłoniaków (z komórek B i T) po zastosowaniu produktu leczniczego 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 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.

### 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

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

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

Fingolimod może 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 produktu leczniczego Gilenya 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 produkt leczniczy Gilenya, ważne jest, by monitorować stan pacjentów za pomocą ciągłego (w czasie rzeczywistym) badania EKG oraz cogodzinnego pomiaru tętna i ciśnienia krwi, co najmniej przez pierwszych 6 godzin (patrz punkt 4.4).

Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę 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  $\geq 500$  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: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA27

#### Mechanizm działania

Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, 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.

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 FEV<sub>1</sub> i natężonego przepływu wydechowego (FEF) 25-75. Jednak podanie pojedynczej dawki fingolimodu  $\geq 5$  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 produktu leczniczego Gilenya wykazano w dwóch badaniach z zastosowaniem dawek fingolimodu 0,5 mg i 1,25 mg, podawanych raz na dobę pacjentom z ustępująco- nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS – ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*). Do obu badań włączono pacjentów, u których wystąpiły  $\geq 2$  rzuty w ciągu 2 lat lub  $\geq 1$  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 pacjentów zostało ukończone po zarejestrowaniu produktu leczniczego Gilenya.

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). Mediana 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**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Kliniczne punkty końcowe</b>		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,18**	0,40
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	70%**	46%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach † Współczynnik ryzyka (95% CI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
<b>Punkty końcowe w badaniu MRI</b>		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 24. miesiącu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† 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 intent to treat. Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny.		

Pacjenci, którzy ukończyli 24-miesięczne badanie główne FREEDOMS mieli możliwość otrzymywania fingolimodu w ramach udziału w badaniu przedłużonym (D2301E1) z zaślepieniem dawkowania leku. Do tego badania włączono w sumie 920 pacjentów (n=331 kontynuowało leczenie

dawką 0,5 mg, 289 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 1,25 mg, 155 pacjentów zmieniło leczenie z placebo na dawkę 0,5 mg i 145 pacjentów zmieniło leczenie z placebo na dawkę 1,25 mg). Po 12 miesiącach (miesiąc 36.) w badaniu pozostawało nadal 856 pacjentów (93%). Pomiędzy miesiącem 24. a 36. roczny wskaźnik rzutów (ARR) u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg w badaniu głównym, którzy pozostali na leczeniu dawką 0,5 mg, wyniósł 0,17 (0,21 w badaniu głównym). ARR u pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo na leczenie fingolimodem w dawce 0,5 mg, wyniósł 0,22 (0,42 w badaniu głównym).

Porównywalne wyniki uzyskano w 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**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Kliniczne punkty końcowe</b>		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,21**	0,40
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	71,5%**	52,7%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach† Współczynnik ryzyka (95% CI)	25% 0,83 (0,61; 1,12)	29%
<b>Punkty końcowe w badaniu MRI</b>		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 24. miesiącu	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresja niesprawności definiowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach ** p<0,001 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.		

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 µg we wstrzyknięciu domięśniowym raz na tydzień). Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 36 lat, czas trwania choroby 5,9 lat, a wynik w skali EDSS 2,0. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 3. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy dawką 0,5 mg a 1,25 mg w odniesieniu do punktów końcowych badania.

**Tabela 3 Badanie D2302 (TRANSFORMS): Zestawienie najważniejszych wyników**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Interferon beta- 1a, 30 µg</b>
<b>Kliniczne punkty końcowe</b>		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,16**	0,33
Odsetek pacjentów bez rzutów po 12 miesiącach	83% **	71%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach † Współczynnik ryzyka (95% CI)	6% 0,71 (0,42; 1,21)	8%
<b>Punkty końcowe w badaniu MRI</b>		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 12. miesiącu	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 12 miesięcy	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (0,5)
† Progresja niesprawności definiowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach * p<0,01, **p<0,001 w porównaniu z interferonem beta-1a Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono w populacji intent to treat. Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny.		

Pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie główne TRANSFORMS mieli możliwość otrzymywania fingolimodu w ramach uczestnictwa w badaniu przedłużonym (D2302E1) z zaślepieniem dawkowania leku. Do tego badania włączono w sumie 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 znamienne zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu z terapią odniesienia w podgrupach wyłonionych względem płci, wieku, wcześniej stosowanego leczenia w stwardnieniu rozsianym, aktywności choroby lub wyjściowego stopnia niesprawności.

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

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Gilenya w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w stwardnieniu rozsianym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane farmakokinetyczne pochodzą od zdrowych ochotników, pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 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 osiągnęte 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 produkt leczniczy Gilenya 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  $1\ 200 \pm 260$  litrów. Badanie z udziałem czterech zdrowych ochotników, którym podano pojedynczą dożylną dawkę znakowanego radioaktywnie analogu fingolimodu wykazało, że fingolimod przenika do mózgu. W badaniu z udziałem 13 mężczyzn ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano produkt leczniczy Gilenya 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 wydalaniu z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów. Fingolimod i fosforan fingolimodu nie są wydalane z moczem w postaci niezmięnionej, są natomiast głównymi składnikami leku w kale, każdy z nich w ilościach odpowiadających mniej niż 2,5% dawki. Po 34 dniach, możliwe jest odzyskanie 89% podanej dawki.

## Liniowość

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

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

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A, B i C wg 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).

Doświadczenie kliniczne i dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Gilenya u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 4.2).

## Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane z badań nad przeszczepami nerek, z udziałem 7 dzieci w wieku powyżej 11 lat (badanie FTY720A0115). Porównanie tych danych z danymi uzyskanymi od zdrowych dorosłych ochotników ma ograniczoną przydatność i nie umożliwia wyciągnięcia żadnych wiążących wniosków dotyczących właściwości farmakokinetycznych fingolimodu u dzieci.

## **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/dobę.

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

W badaniach na zwierzętach fingolimod nie 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/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.

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Nie należy spodziewać się żadnego ryzyka dla środowiska w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya przez pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń kapsułki:

Magnezu stearynian  
Mannitol

#### Otoczka kapsułki:

Żelaza tlenek żółty (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelatyna



## Tusz:

Szelak (E904)  
Alkohol absolutny  
Alkohol izopropylowy  
Alkohol butylowy  
Glikol propylenowy  
Woda oczyszczona  
Silny roztwór amoniaku  
Potasu wodorotlenek  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Dimetikon

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blistry z PVC/PVDC/aluminium zawierające 7, 28 lub 98 kapsulek twardych lub opakowania zbiorcze zawierające 84 (3 opakowania po 28) kapsułki twarde.  
Blistry perforowane z PVC/PVDC/aluminium, podzielne na pojedyncze dawki zawierające 7x 1 kapsułka twarda.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

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

EU/1/11/677/001-006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 listopada 2015

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

07/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>