

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fingolimod MSN 0,5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă de 0,5 mg conține fingolimod 0,5 mg (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulă, mărimea 3, cu capac alb inscripționat cu "0.5 mg" și corp alb inscripționat cu "MF" cu cerneala neagră. Capsulele conțin o pulbere albă până la alb deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fingolimod MSN este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă- remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:

Pacienți cu boală extrem de activă, în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare completă, vezi pct. 4.4 și 5.1).

sau

Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită ca 2 sau mai multe recidive dizabilitante într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

Pentru copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste această vârstă este disponibil un alt medicament care conține fingolimod înregistrat în Uniunea Europeană.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

La adulți, doza recomandată de Fingolimod MSN este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, dată pe zi.
- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la terapia cu capsule de 0,5 mg.

Pentru acești pacienți, capsulele conținând fingolimod 0,25 mg sunt disponibile de la o altă companie farmaceutică.

Când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceiași urmăriri ca la inițierea tratamentului.

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze ca și în cazul inițierii tratamentului când acesta este întrerupt pentru

- 1 zi sau mai mult în primele 2 săptămâni de tratament.
- Mai mult de 7 zile în timpul săptămânilor 3 și 4 de tratament.
- Mai mult de 2 săptămâni după o lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Fingolimod trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Fingolimod nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală în cadrul studiilor pivot privind scleroza multiplă. Pe baza studiilor farmacologice clinice, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă.

Insuficiență hepatică

Fingolimod nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3). Deși nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, trebuie procedat cu precauție când se începe tratamentul la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fingolimod la copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Sunt disponibile date foarte limitate la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Mod de administrare

Acest medicament este pentru administrare orală.

Fingolimod MSN poate fi luat cu sau fără alimente.

Capsulele trebuie înghițite întotdeauna intacte, fără a fi deschise.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sindrom al imunodeficienței

- Pacienți cu risc crescut de infecții oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv cei cărora li se administrează în prezent terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapiile anterioare).
- Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
- Neoplazii active.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- Pacienți care în ultimele 6 luni au avut infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitor (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV New York Heart Association (NYHA) (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu bloc AV Mobitz II de gradul doi sau trei, sindromul sinusului bolnav sau care nu au pacemaker (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu interval QTc la momentul inițial ≥ 500 msec (vezi pct. 4.4).
- În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bradiparitmie

Începerea tratamentului cu fingoimid duce la diminuarea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate fi asociată și cu întârzieri ale conducerii atrioventriculare, inclusiv raportări izolate de bloc AV complet, tranzitoriu, cu remitere spontană (vezi pct. 4.8 și 5.1).

După administrarea primei doze, scăderea frecvenței cardiace începe în interval de o oră și atinge valoarea maximă în 6 ore. Efectul de după administrarea dozei persistă în decursul următoarelor zile, deși, de regulă, este mai ușor și, de regulă, dispare în următoarele săptămâni. În cazul administrării continue, frecvența cardiacă medie revine spre valoarea inițială în interval de o lună. Cu toate acestea, este posibil ca unii pacienți să nu revină la valoarea inițială a frecvenței cardiace până la sfârșitul primei luni de tratament. Tulburările de conducere au fost, în general, tranzitorii și asimptomatice. De obicei, acestea nu necesită tratament și sunt rezolvate în primele 24 de ore de tratament. Dacă este necesar, scăderea frecvenței cardiace indusă de fingoimid este reversibilă prin administrarea parenterală de doze de atropină sau izoprenalină.

Tuturor pacienților trebuie să li se efectueze o ECG și să li se măsoare tensiunea arterială înainte administrării primei doze de fingoimid și la 6 ore după aceasta. Toți pacienții trebuie ținuti sub observație o perioadă de 6 ore pentru depistarea semnelor și simptomelor bradicardiei, cu măsurarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la interval de oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a ECG-ului în această perioadă de 6 ore.

Atunci când pacienții trec de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, se recomandă aceleași măsuri de precauție ca la administrarea primei doze.

În cazul în care apar simptome asociate bradiparitmiei după administrarea dozei, trebuie început tratamentul adecvat afecțiunii și trebuie continuată urmărirea pacientului până la remiterea simptomelor. Dacă un pacient necesită tratament medicamentos în timpul urmării după administrarea primei doze, trebuie instituită monitorizare peste noapte într-o unitate medicală și urmărirea după administrarea primei doze trebuie repetată după administrarea celei de-a doua doze de fingoimid.

Dacă frecvența cardiacă la 6 ore atinge valoarea cea mai mică de la administrarea primei doze (sugerând faptul că este posibil ca efectul farmacodinamic maxim asupra cordului să nu fie încă vizibil), urmărirea trebuie prelungită cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou. În plus, dacă, după 6 ore, frecvența cardiacă este < 45 bpm la adulți, < 55 bpm la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și peste sau < 60 bpm la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și

sub 12 ani sau ECG indică un nou debut de bloc AV de gradul doi sau un grad mai mare sau un interval QTc ≥ 500 msec, trebuie să se prelungească urmărirea (cel puțin monitorizare peste noapte) până la rezolvarea simptomelor. De asemenea, apariția în orice moment a oricărui bloc AV de gradul III trebuie să ducă la prelungirea urmării (cel puțin monitorizare peste noapte).

Efectele asupra frecvenței cardiace și conducerii atrioventriculare pot apărea la reluarea tratamentului cu fingolimod în funcție de durata întreruperii și perioada scursă de la inițierea tratamentului cu fingolimod. Se recomandă aceeași monitorizare după administrarea primei doze ca și în cazul inițierii tratamentului când acesta este întrerupt (vezi pct. 4.2).:

Au fost raportate cazuri foarte rare de inversare a undei T la pacienții adulți tratați cu fingolimod. În cazul inversării undei T, medicul prescriptor trebuie să se asigure că nu există semne sau simptome asociate ischemiei miocardice. Dacă se suspectează ischemia miocardică, se recomandă consultul unui medic cardiolog.

Din cauza riscului apariției de tulburări de ritm cardiac grave sau bradicardie semnificativă, fingolimod nu trebuie administrat la pacienții cu bloc cardiac sino-atrial, antecedente de bradicardie simptomatică, sincopă recurentă sau stop cardiac sau la pacienții cu prelungire semnificativă QT (QTc > 470 msec [pacienți adulți de sex feminin] QTc > 460 msec (pacienți pediatrici de sex feminin), sau > 450 msec [pacienți adulți și pediatrici de sex masculin]), hipertensiune arterială necontrolată sau apnee nocturnă severă (vezi și pct. 4.3). La acești pacienți, tratamentul cu fingolimod trebuie avut în vedere numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri. Dacă tratamentul este luat în considerare la acești pacienți trebuie cerut sfatul unui cardiolog înainte de începerea tratamentului, pentru a stabili supravegherea optimă. Se recomandă urmărirea prelungită, cel puțin peste noapte, pentru începerea tratamentului (vezi și pct. 4.5).

Fingolimod nu a fost studiat la pacienți cu aritmii care necesită tratament cu medicamente antiaritmice clasa Ia (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol). Medicamentele antiaritmice clasa Ia și clasa III au fost asociate cu cazuri de aritmie tip torsada vârfurilor la pacienții cu bradicardie (vezi pct. 4.3).

Experiența referitoare la utilizarea fingolimod este limitată la pacienți cărora li s-a administrat terapie concomitentă cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu care scad frecvența cardiacă (cum sunt verapamil sau diltiazem) sau alte substanțe care pot încetini frecvența cardiacă (de exemplu, ivabradin, digoxină, medicamente anticolinesterazice sau pilocarpină). Deoarece inițierea tratamentului cu fingolimod este asociată și cu încetinirea frecvenței cardiace (vezi și pct. 4.8 Bradiaritmia), administrarea concomitentă a acestor substanțe în timpul inițierii tratamentului poate fi asociată cu bradicardie severă și bloc cardiac. Din cauza efectului suplimentar posibil asupra frecvenței cardiace, tratamentul cu fingolimod nu trebuie inițiat la pacienții cărora li se administrează concomitent aceste substanțe (vezi și pct. 4.5). La acești pacienți, trebuie avut în vedere tratamentul cu fingolimod numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri. Dacă este avut în vedere tratamentul cu fingolimod, trebuie solicitat sfatul medicului cardiolog privind trecerea la medicamente care nu încetinesc frecvența cardiacă înainte de începerea tratamentului. Dacă nu poate fi întreruptă administrarea concomitentă a tratamentelor care scad frecvența cardiacă, trebuie solicitat sfatul medicului cardiolog, pentru a stabili monitorizarea la administrarea primei doze, recomandându-se prelungirea monitorizării cel puțin peste noapte (vezi și pct. 4.5).

Interval QT

În cadrul unui studiu aprofundat privind intervalul QT, în cazul administrării de doze de 1,25 sau 2,5 mg de fingolimod, la atingerea stării de echilibru, în condițiile în care era încă prezent un efect cronotrop negativ al fingolimod, tratamentul cu fingolimod a dus la o prelungire a IQTc, cu limita superioară a intervalului de încredere de 90% $\leq 13,0$ ms. Nu există nicio relație de răspuns între doză sau expunerea la fingolimod și prelungirea IQTc. Nu există niciun semnal uniform privind incidența crescută a valorilor minime extreme ale IQTc, fie absolută, fie modificată față de valoarea inițială, asociată cu tratamentul cu fingolimod.

Relevanța clinică a acestei descoperiri nu este cunoscută. În cadrul studiilor privind scleroza multiplă, nu au fost observate efecte clinic relevante privind prelungirea intervalului QTc, dar nu au fost incluși în aceste studii clinice pacienți care prezentau risc de prelungire a intervalului QT.

Medicamentele care pot prelungi intervalul QTc sunt de evitat la pacienți cu factori relevanți de risc, de exemplu hipokaliemia sau prelungirea congenitală a intervalului QT.

Efecte imunosupresoare

Fingolimod are un efect imunosupresor, care predispune pacienții la un risc de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții oportuniste care pot fi letale, și crește riscul dezvoltării limfoamelor și altor neoplazii, mai ales cutanate. Medicii trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții, mai ales pe cei cu boli concomitente sau factori cunoscuți de risc, spre exemplu, terapie imunosupresoare anterioară. Dacă se suspectează existența acestui risc, medicul trebuie să aibă în vedere, de la caz la caz, întreruperea tratamentului (vezi și pct. 4.4 „Infecții” și „Tumori maligne cutanate” și pct. 4.8 „Limfoame”).

Infecții

Un efect farmacodinamic esențial al fingolimod este scăderea numărului de limfocite periferice, dependent de doză, la 20-30% din valorile inițiale. Acesta este cauzat de sechestrarea reversibilă a limfocitelor în țesuturile limfoide (vezi pct. 5.1).

Înainte de începerea tratamentului cu fingolimod, trebuie obținută o hemoleucogramă (HLG) (vechime de cel mult 6 luni sau după întreruperea tratamentului anterior). Pe perioada tratamentului se recomandă evaluări periodice ale HLG, în luna 3 și cel puțin anual după aceea, dar și în cazul apariției semnelor de infecție. Dacă se obțin valori $<0,2 \times 10^9/l$ la numărătoarea limfocitelor, acestea trebuie să ducă la întreruperea tratamentului, până la normalizarea valorilor, deoarece, în studiile clinice, tratamentul cu fingolimod a fost întrerupt la pacienți cu număr absolut de limfocite $<0,2 \times 10^9/l$.

Începerea tratamentului cu fingolimod trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

Efectele fingolimod asupra sistemului imunitar pot crește riscul de apariție al infecțiilor, inclusiv infecții oportuniste (vezi pct. 4.8). Trebuie utilizate strategii de diagnostic și terapeutice eficiente la pacienții cu simptome de infecție în timpul tratamentului. Când se evaluează un pacient cu suspiciune de infecție care poate fi gravă, trebuie avută în vedere trimiterea acestuia la un medic cu experiență în tratarea infecțiilor. În timpul tratamentului, pacienții trebuie instruiți să informeze prompt medicului de apariția simptomelor de infecție.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu fingolimod dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă și reevaluarea raportului beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului.

Eliminarea fingolimodului după întreruperea tratamentului poate dura până la două luni și, prin urmare, vigilența pentru depistarea infecției trebuie continuată pe parcursul acestei perioade. Pacienții trebuie instruiți să raporteze simptomele de infecție timp de până la 2 luni după întreruperea tratamentului cu fingolimod.

Infecție cu virusul herpes

La administrarea fingolimod, în orice moment al tratamentului, au apărut cazuri grave, cu potențial letal, și uneori letale de encefalită, meningită sau meningoencefalită cauzate de virusul herpes sau varicela zoster. Dacă apar encefalita, meningita sau meningoencefalita, administrarea Gilenya trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament adecvat pentru infecția respectivă.

Pacienților trebuie să li se evalueze imunitatea la varicelă (vărsat de vânt) înainte de începerea tratamentului cu fingolimod. Se recomandă ca pacienții care nu au antecedente de vărsat de vânt confirmate de un profesionist din domeniul sănătății sau documentație care să ateste efectuarea schemei complete de vaccinare cu vaccin pentru varicelă să fie testați pentru detectarea anticorpilor la virusul varicela zoster (VVZ) înainte de începerea tratamentului cu fingolimod. La pacienții cu rezultat negativ la testul anticorpilor, se recomandă o schemă completă de vaccinare pentru varicelă, înainte

de începerea tratamentului cu fingolimod (vezi pct. 4.8). Inițierea tratamentului cu fingolimod trebuie amânată timp de 1 lună pentru un efect complet al vaccinării.

Meningită criptococică

Au fost raportate cazuri de meningită criptococică (o infecție fungică), uneori letală, în experiența de după punerea pe piață, după aproximativ 2-3 ani de tratament, deși nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă simptome și semne ale meningitei criptococice (de exemplu, cefalee însoțită de modificări psihice, cum sunt confuzie, halucinații și/sau modificări ale personalității) trebuie să fie supuși unei prompte evaluări în scopul diagnosticării. Dacă se stabilește diagnosticul de meningită criptococică, trebuie întreruptă administrarea fingolimod și trebuie inițiat tratament adecvat. Trebuie efectuată o examinare multidisciplinară (și anume, de către un medic specialist în boli infecțioase) dacă este necesară reinițierea administrării fingolimod.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

După obținerea autorizației de punere pe piață, la administrarea tratamentului cu fingolimod, a fost raportată apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP (vezi pct. 4.8). LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul *John Cunningham* (JCV), care poate fi letală sau poate determina handicap sever. Cazurile de LMP au apărut după aproximativ 2-3 ani de tratament în monoterapie, fără o expunere anterioară la natalizumab. Deși riscul estimat pare să crească odată cu creșterea expunerii cumulate în timp, nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului. Alte cazuri de LMP au apărut la pacienții tratați anterior cu natalizumab, cunoscându-se faptul că natalizumabul este asociat cu apariția LMP. LMP poate apărea numai în prezența unei infecții cu JCV. Dacă se fac teste pentru depistarea JCV, trebuie avut în vedere faptul că influența limfopeniei asupra acurateții testării pentru detectarea anticorpilor anti-JCV nu a fost studiată la pacienții tratați cu fingolimod. De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că un rezultat negativ la testul pentru detectarea anticorpilor anti-JCV nu exclude posibilitatea unei infectări ulterioare cu JCV. Înainte de începerea tratamentului cu fingolimod, trebuie efectuată o examinare RMN inițială (de obicei, în termen de 3 luni) ca punct de referință. Rezultatele RMN pot fi disponibile înainte de apariția semnelor sau simptomelor clinice. În timpul efectuării examinării RMN de rutină (în conformitate cu recomandările naționale și locale), medicii trebuie să fie atenți pentru a depista leziuni care să sugereze prezența LMP. Examenul RMN poate fi considerat parte din strategia de vigilență sporită la pacienții considerați a prezenta risc crescut de apariție a LMP. La pacienții tratați cu fingolimod, au fost raportate cazuri de LMP asimptomatice, depistate pe baza rezultatelor examenului RMN, precum și ADN JCV în lichidul cefalorahidian. Dacă se suspicionează LMP, trebuie efectuată imediat o examinare RMN pentru diagnosticare și trebuie suspendat tratamentul cu fingolimod până când diagnosticul LMP este exclus.

Human papilloma virus infection

Infecția cu papiloma virus (HPV), inclusiv papiloame, displazie, negi și neoplazie asociată cu HPV, a fost raportată pe durata tratamentului cu fingolimod în contextul de după punerea pe piață (a se vedea cap.4.8). Date fiind proprietățile imunosupresoare ale fingolimod, înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod, trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva HPV, urmându-se recomandările privind vaccinarea. Conform protocolului medical standard, se recomandă un screening pentru neoplazii, inclusiv efectuarea testului Papanicolau.

Edem macular

Edemul macular, cu sau fără simptome vizuale, a fost raportat la 0,5% dintre pacienții tratați cu fingolimod 0,5 mg, apărând mai ales în primele 3-4 luni de tratament (vezi pct. 4.8). Ca urmare, se recomandă o evaluare oftalmologică la 3-4 luni de la inițierea tratamentului. Dacă pacienții raportează tulburări de vedere în orice moment pe durata tratamentului, trebuie efectuată o examinare a fundului de ochi, inclusiv a maculei.

Pacienții cu antecedente de uveită și pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc crescut de apariție a edemului macular (vezi pct. 4.8). Fingolimod nu a fost studiat la pacienții cu scleroză multiplă care au și diabet zaharat. Se recomandă ca pacienții cu scleroză multiplă și diabet zaharat sau cu antecedente de uveită să fie evaluați oftalmologic anterior începerii tratamentului și să fie evaluați ulterior în timpul tratamentului.

Nu a fost evaluată continuarea tratamentului la pacienții cu edem macular. Se recomandă ca tratamentul cu fingolimod să fie întrerupt dacă pacientul prezintă edem macular. Decizia de a relua tratamentul după remiterea edemului macular trebuie să aibă în vedere posibilele beneficii și riscuri ale fiecărui pacient în parte.

Afectare hepatică

La pacienții cu scleroză multiplă tratați cu fingolimod, au fost raportate valori serice crescute ale enzimelor hepatice, mai ales ale alaninaminotransaminazei (ALT), dar și ale gama glutamil transferazei (GGT) și aspartataminotransaminazei (AST). În cadrul studiilor clinice, au avut loc creșteri de 3 ori sau mai mult peste limita superioară a valorilor normale (LSN) ale ALT la 8,0% dintre pacienții adulți tratați cu fingolimod 0,5 mg, comparativ cu 1,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Creșterile de 5 ori față de LSN au apărut la 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod și la 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cadrul studiilor clinice, tratamentul cu fingolimod a fost întrerupt dacă creșterea a depășit valori de 5 ori mai mari decât LSN. Recurența creșterilor transaminazelor hepatice a apărut la reluarea tratamentului la unii pacienți, susținând o relație între acestea și fingolimod. În cadrul studiilor clinice, creșterile valorilor transaminazelor au apărut în orice moment în timpul tratamentului, deși majoritatea au apărut în primele 12 luni. Valorile transaminazelor plasmatică au revenit la normal în aproximativ 2 luni de la întreruperea tratamentului cu fingolimod.

Fingolimod nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni hepatice severe preexistente (Child-Pugh clasa C) și nu trebuie utilizat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Din cauza proprietăților imunosupresoare ale fingolimod, începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu hepatită virală activă, până la remiterea acesteia.

Trebuie să fie disponibile valori recente (adică din ultimele 6 luni) ale transaminazelor și bilirubinei, înainte de începerea tratamentului. În absența simptomelor clinice, trebuie monitorizate valorile plasmatică ale transaminazelor hepatice în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și, ulterior, periodic până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod. În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt mai mari de 3, dar mai puțin de 5 ori LNS, fără creșterea bilirubinemiei plasmatică, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, inclusiv monitorizarea bilirubinemiei și fosfatazei alcaline (ALP), pentru a determina dacă au loc creșteri ulterioare și pentru a stabili dacă este prezentă o altă etiologie a disfuncției hepatice. Dacă valorile transaminazelor hepatice sunt de minimum 5 ori LNS sau de minimum 3 ori LNS, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, administrarea fingolimod trebuie întreruptă. Trebuie continuată monitorizarea hepatică. Dacă valorile plasmatică revin la normal (inclusiv dacă se identifică o altă cauză a disfuncției hepatice), administrarea fingolimod poate fi reluată pe baza unei evaluări atente a raportului risc-beneficiu al pacientului.

Pacienților care prezintă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, cum sunt greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, anorexie sau icter și/sau urină închisă la culoare, trebuie să li se verifice valorile enzimelor hepatice, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se confirmă afectare hepatică. Tratamentul nu trebuie reluat dacă nu poate fi stabilită o altă etiologie plauzibilă pentru semnele și simptomele afectării hepatice.

Deși nu există date pentru a stabili dacă pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente prezintă risc crescut de creștere a valorilor serice ale funcției hepatice la administrarea fingolimod, trebuie să se administreze cu precauție fingolimod la pacienți cu antecedente de afecțiuni hepatice majore.

Efecte asupra tensiunii arteriale

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată medicamentos au fost excluși din studiile clinice anterioare punerii pe piață și se recomandă atenție specială dacă pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată sunt tratați cu fingolimod.

În cadrul studiilor clinice privind SM, pacienții tratați cu fingolimod 0,5 mg au prezentat o creștere medie de aproximativ 3 mmHg a tensiunii arteriale sistolice și de aproximativ 1 mmHg a tensiunii arteriale diastolice, detectată inițial la aproximativ 1 lună de la începerea tratamentului și persistând

odată cu continuarea tratamentului. În cadrul unui studiu placebo-controlat, cu durata de doi ani, s-a raportat hipertensiunea arterială ca reacție adversă la 6,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg și la 3,3% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată regulat în timpul tratamentului cu fingolimod.

Efecte respiratorii

Au fost observate scăderi minore, dependente de doză, ale valorilor volumului expirator forțat (FEV1) și ale capacității de difuzie pentru monoxidul de carbon (CDMC), la pacienții tratați cu fingolimod începând cu luna 1, acestea rămânând constante ulterior. Fingolimod trebuie administrat cu precauție la pacienți cu boală respiratorie severă, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică (vezi pct. 4.8).

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile

Au fost raportate cazuri rare de sindrom al encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) la administrarea unei doze de 0,5 mg în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Simptomele raportate au inclus instalarea bruscă a cefalei severe, grețurilor, vărsăturilor, status-ului mental alterat, tulburărilor de vedere și crizelor convulsive. Simptomele SEPR sunt, de regulă, reversibile, dar pot evolua până la accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic. Diagnosticarea și tratarea cu întârziere pot duce la sechele neurologice permanente. Dacă se suspectează existența SEPR, tratamentul fingolimod trebuie oprit.

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea eficacității și siguranței fingolimod la trecerea de la tratamentul cu teriflunomid, dimetil fumarat sau alemtuzumab la fingolimod. Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii la administrarea de fingolimod, timpul de eliminare a înjumătățirii plasmatică și modul de acțiune ale celui alt tratament trebuie avute în vedere pentru a evita apariția unei reacții imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod, pentru a se asigura că s-a remis orice reacție imunologică indusă de tratamentul anterior (adică citopenie).

În general, se poate iniția tratamentul cu fingolimod imediat după întreruperea administrării de interferon sau glatiramer acetat.

În ceea ce privește dimetil fumaratul, perioada de eliminare completă trebuie să fie suficientă pentru normalizarea HLG, înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod.

Pe baza timpului de eliminare prelungit a înjumătățirii plasmatică prelungit al natalizumab, eliminarea durează, de obicei, până la 2-3 luni după întreruperea tratamentului cu natalizumab. De asemenea, teriflunomid este eliminat lent din plasmă. Fără o procedură accelerată de eliminare, clearance-ul teriflunomidului din plasmă poate dura de la câteva luni la 2 ani. Se recomandă o procedură de eliminare accelerată, așa cum este precizat în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru teriflunomid sau, ca alternativă, perioada de eliminare completă nu trebuie să fie mai scurtă de 3,5 luni. Este necesară precauție privind posibilele reacții imunologice concomitente când se face trecerea de la natalizumab sau teriflunomid la fingolimod.

Alemtuzumab are efecte imunosupresoare marcate și prelungite. Deoarece durata reală a acestor efecte nu este cunoscută, inițierea tratamentului cu fingolimod după administrarea alemtuzumab nu este recomandată dacă beneficiile acestui tratament nu depășesc riscurile asociate fiecărui pacient în parte.

Decizia de administrare a unui tratament concomitent prelungit cu corticosteroizi trebuie luată după o evaluare atentă.

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP450

Administrarea concomitentă a fingolimod cu inductori puternici ai CYP450 trebuie efectuată cu precauție. Administrarea concomitentă a sunătorii nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Tumori maligne

Tumori maligne cutanate

Carcinomul bazocelular (CBC) și alte neoplazii cutanate, inclusiv melanom malign, carcinom cu celule scuamoase, sarcom Kaposi și carcinom cu celule Merkel, au fost raportate la pacienții tratați cu fingolimod (vezi pct. 4.8). Este necesară precauție pentru depistarea leziunilor cutanate și se recomandă evaluarea medicală a pielii la inițierea tratamentului, și ulterior la intervale de 6 până la 12 luni, în funcție de decizia medicului. Pacientul trebuie îndrumat spre consult dermatologic dacă se observă apariția unor leziuni suspecte.

Dat fiind că există un risc posibil de apariție a unor excrescențe cutanate maligne, pacienții tratați cu fingolimod trebuie avertizați cu privire la expunerea la lumina solară fără protecție. Acești pacienți nu trebuie să utilizeze concomitent fototerapie cu radiații UV-B sau fotochemoterapie PUVA.

Limfoame

În studiile clinice și după punerea pe piață, au existat cazuri de limfom (vezi pct. 4.8). Cazurile raportate au fost diverse din punctul de vedere al naturii acestora, în principal, limfom non-Hodgkin, inclusiv limfom cu celule B și T. Au fost observate cazuri de limfom cutanat cu celule T (micoză fungoidă). De asemenea, a fost observat un caz letal de limfom cu celule B, determinat de virusul Epstein-Barr (EBV). Dacă se suspicionează apariția limfomului, administrarea tratamentului trebuie întreruptă.

Femei cu potențial fertil

Din cauza riscului pentru făt, fingolimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente. Înainte de inițierea tratamentului, femeile cu potențial fertil trebuie informate cu privire la riscul pentru făt, trebuie să obțină un rezultat negativ la testul de sarcină și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 2 luni de la întreruperea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.6 și informațiile conținute în Pachetul cu informații pentru medici).

Leziuni asociate tumefacției

Au fost raportate cazuri rare de leziuni cu tumefacție asociate cu recidiva SM în contextul de după punerea pe piață. În cazul recidivelor severe, trebuie efectuat un examen RMN pentru a exclude existența leziunilor asociate tumefacției. Medicul trebuie să aibă în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, în funcție de beneficiile și riscurile individuale.

Reluarea activității bolii (recidivă) după întreruperea definitivă a fingolimod

În contextul de după punerea pe piață, s-a observat rar o exacerbare severă a bolii la unii pacienți care au încetat administrarea de fingolimod. În general, aceasta a fost observată în interval de 12 luni de la întreruperea definitivă a fingolimod, dar a fost raportată timp de până la 24 săptămâni de la întreruperea definitivă a fingolimod. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție la întreruperea terapiei cu fingolimod. Dacă întreruperea definitivă a fingolimod este considerată necesară, trebuie avută în vedere posibilitatea reapariției unei activități excepțional de crescute a bolii și pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semne și simptome relevante și trebuie început tratament adecvat după cum este necesar (vezi „Întreruperea tratamentului” de mai jos).

Întreruperea tratamentului

Dacă se ia decizia de întrerupere a tratamentului cu fingolimod, este necesar un interval de 6 săptămâni fără tratament, pe baza timpului de înjumătățire plasmatică, pentru eliminarea fingolimod din circulație (vezi pct. 5.2). La majoritatea pacienților, numărul de limfocite revine la normal, în mod progresiv, într-un interval de 1-2 luni de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 5.1) deși recuperarea completă poate dura semnificativ mai mult la unii pacienți. Inițierea altor tratamente în acest interval de timp va duce la expunerea concomitentă la fingolimod. Utilizarea imunosupresoarelor imediat după întreruperea tratamentului cu fingolimod poate duce la un efect aditiv asupra sistemului imunitar și, ca urmare, se recomandă precauție.

De asemenea, se recomandă precauție la oprirea tratamentului cu fingolimod, din cauza riscului de recidivă (vezi „Reluarea activității bolii (recidivă) după întreruperea definitivă a fingolimod” de mai

sus). Dacă oprirea administrării fingolimod este considerată necesară, pacienții trebuie monitorizați în această perioadă pentru a se depista semne relevante ale unei posibile recidive.

Interferența cu testele de laborator

Deoarece fingolimod scade numărul de limfocite din sânge prin redistribuție la nivelul organelor limfoide secundare, numărul limfocitelor periferice nu poate fi utilizat pentru a evalua numărul de limfocite la un pacient tratat cu Gilenya. Analizele de laborator care implică utilizarea celulelor mononucleare circulante necesită volume mai mari de sânge, din cauza scăderii numărului de limfocite circulante.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți este similar celui de la adulți. Prin urmare, atenționările și precauțiile pentru adulți se aplică și la pacienții copii și adolescenți.

În special, trebuie avute în vedere următoarele atunci când se prescrie fingolimod la pacienți copii și adolescenți:

- Precauțiile trebuie respectate la momentul administrării primei doze (vezi „Bradiaritmie” mai sus). Atunci când pacienții trec de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, se recomandă aceleași măsuri de precauție ca la administrarea primei doze.
- În studiul controlat D2311, efectuat la copiii și adolescenți, au fost raportate cazuri de convulsii, anxietate, stare depresivă și depresie, cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu fingolimod, comparativ cu pacienți tratați cu interferon beta-1a. Este necesară precauție la această subcategorie de pacienți (a se vedea „Copii și adolescenți” de la pct. 4.8).
- Au fost observate creșteri ușoare, izolate ale bilirubinemiei, la pacienții copii și adolescenți tratați cu fingolimod.
- Se recomandă ca înainte de a începe terapia cu fingolimod, pacienții copii și adolescenți să efectueze toate imunizările, în conformitate cu recomandările curente privind imunizarea (a se vedea „Infecții” de mai sus).
- Există date foarte limitate disponibile la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani, cu greutate corporală sub 40 kg sau în stadiul Tanner <2 (a se vedea pct. 4.8 și 5.1). Este necesară precauție la aceste subcategorii de pacienți, date fiind informațiile foarte limitate disponibile din studiul clinic.
- Nu sunt disponibile date privind siguranța de lungă durată la copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamente anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare

Tratamentele anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare nu trebuie administrate concomitant, din cauza riscului apariției efectelor cumulative asupra sistemului imunitar (vezi pct. 4.3 și 4.4).

De asemenea, trebuie avută grijă la trecerea pacienților de la tratamente cronice cu efecte asupra sistemului imunitar, cum sunt natalizumab, teriflunomidă sau mitoxantron (vezi pct. 4.4). În studiile clinice privind scleroza multiplă, tratamentul concomitent al recidivelor, care constă în administrarea pe termen scurt a corticosteroizilor, nu a fost asociat cu o rată crescută a apariției infecțiilor.

Vaccinare

În timpul tratamentului și până la două luni de la întreruperea tratamentului cu fingolimod, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă. Utilizarea vaccinurilor cu virusuri vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Substanțe care induc bradicardie

Fingolimod a fost studiat în administrare concomitentă cu atenolol și diltiazem. Când fingolimod a fost administrat concomitent cu atenolol în cadrul unui studiu privind interacțiunile medicamentoase la voluntari sănătoși, a avut loc o scădere suplimentară cu 15% a frecvenței cardiace la inițierea tratamentului cu fingolimod, efect care nu a fost observat la administrarea concomitentă cu diltiazem. Tratamentul cu fingolimod nu trebuie inițiat la pacienți cărora li se administrează beta-blocante sau

alte substanțe care pot scădea frecvența cardiacă, cum sunt antiaritmice clasa Ia și III, blocante ale canalelor de calciu (cum sunt verapamil sau diltiazem), ivabradin, digoxină, substanțe anticolinesterazice sau pilocarpină, din cauza efectelor cumulative posibile asupra frecvenței cardiace (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă este avut în vedere tratamentul cu fingolimod la acești pacienți, trebuie solicitat sfatul medicului cardiolog privind schimbarea tratamentului la medicamente care nu încetinesc frecvența cardiacă sau trebuie efectuată o monitorizare adecvată pentru inițierea tratamentului, recomandându-se monitorizare prelungită, cel puțin peste noapte, dacă nu poate fi întreruptă administrarea medicamentelor care scad frecvența cardiacă.

Interacțiuni farmacocinetice ale altor substanțe asupra fingolimod

Fingolimod este metabolizat, în principal, prin CYP4F2. Alte enzyme, precum CYP3A4 pot, de asemenea, contribui la metabolizarea acestuia, mai ales în cazul în care CYP3A4 este puternic indusă. Se anticipează că inhibitorii potenți ai proteinelor transportatoare nu vor influența disponibilitatea fingolimod. Administrarea concomitentă a fingolimod cu ketoconazol a dus la o creștere de 1,7 ori a expunerii la fingolimod și fingolimod fosfat (ASC) prin inhibarea CYP4F2. Trebuie procedat cu precauție la administrarea substanțelor care pot inhiba CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, unele macrolide, cum sunt claritromicina sau telitromicina).

Administrarea concomitentă a dozei de carbamazepină 600 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru, cu o doză unică de fingolimod 2 mg a scăzut ASC a fingolimod și a metabolitului său cu aproximativ 40%. Alți inductori puternici ai enzimei CYP3A4, de exemplu, rifampicină, fenobarbital, fenitoină, efavirenz și sunătoare, pot scădea ASC a fingolimod și metabolitului său, cel puțin în această măsură. Deoarece acest lucru poate afecta eficacitatea, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu precauție. Totuși, administrarea concomitentă cu sunătoare nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice ale fingolimod asupra altor substanțe

Este improbabil ca fingolimod să interacționeze cu substanțe care sunt eliminate în principal prin enzimele CYP450 sau prin substraturi ale principalelor proteine transportatoare.

Administrarea concomitentă a fingolimod cu ciclosporină nu a prezentat nicio modificare a expunerii la ciclosporină sau a expunerii la fingolimod. Ca urmare, nu se anticipează că fingolimod va modifica farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi CYP3A4.

Administrarea concomitentă a fingolimod cu contraceptive orale (etinilestradiol și levonorgestrel) nu a prezentat nicio modificare a expunerii la contraceptivele orale. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu contraceptive orale care conțin alte progestative, totuși, nu se anticipează niciun efect al fingolimod asupra expunerii la acestea.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil / Contracepția la femei

Fingolimod este contraindicat la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3). Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului la femeile cu potențial fertil, trebuie să existe un rezultat negativ la testul de sarcină și trebuie asigurată consiliere cu privire la posibila apariție a unui risc grav pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze contracepție eficientă pe durata tratamentului și timp de 2 luni de la întreruperea definitivă a tratamentului cu fingolimod, deoarece eliminarea fingolimod din organism durează aproximativ 2 luni după oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sunt incluse, de asemenea, măsuri specifice în Pachetul cu informații pentru medici. Aceste măsuri trebuie implementate înainte de prescrierea fingolimod pacientelor și pe durata tratamentului.

La întreruperea terapiei cu fingolimod pentru planificarea unei sarcini, trebuie avută în vedere recidiva bolii (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Pe baza experienței la om, datele de după punerea pe piață sugerează faptul că utilizarea fingolimod este asociată cu un risc dublu crescut al apariției malformațiilor congenitale majore atunci când este

administrat pe durata sarcinii, comparativ cu incidența observată la populația generală (2-3%; EUROCAT).

Au fost raportate frecvent următoarele malformații majore:

- Boală cardiacă congenitală, spre exemplu, defecte septale atriale și ventriculare, tetralogia Fallot
- Malformații renale
- Malformații musculo-scheletice

Nu există date privind efectele fingolimod asupra travaliului și nașterii.

Studiile la animale au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere, inclusiv decesul fătului și malformații congenitale, mai ales trunchi arterial persistent și defect septal ventricular (vezi pct. 5.3). Mai mult, se știe că receptorul afectat de fingolimod (receptorul sfingosin 1-fosfat) este implicat în formarea aparatului circulator în timpul embriogenezei.

Prin urmare, fingolimod este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Administrarea fingolimod trebuie întreruptă cu 2 luni înainte de a planifica o sarcină (vezi pct. 4.4). Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului, administrarea fingolimod trebuie întreruptă definitiv. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul efectelor nocive asupra fătului asociate cu tratamentul și trebuie efectuate ecografii.

Alăptarea

Fingolimod este eliminat în laptele animalelor tratate, pe perioada alăptării (vezi pct. 5.3). Din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave ca urmare a administrării fingolimod la sugari, femeile cărora li se administrează fingolimod nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Datele provenite din studii preclinice nu sugerează faptul că fingolimod ar fi asociat cu un risc crescut de scăderea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fingolimod nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, pot apărea ocazional amețeli sau somnolență la începerea tratamentului. La începerea tratamentului cu fingolimod se recomandă ca pacienții să fie monitorizați timp de 6 ore (vezi pct. 4.4 Bradiaritmie).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 10\%$) la doza de 0,5 mg au fost cefalee (24,5%), valori crescute ale enzimelor hepatice (15,2%), diaree (12,6%), tuse (12,3%), gripă (11,4%), sinuzită (10,9%) și dursalgie (10,0%).

Lista tabulară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în cadrul Studiilor D2301 (FREEDOMS) și D2309 (FREEDOMS II) sunt menționate mai jos. De asemenea, sunt raportate reacțiile adverse derivate din experiența de punere pe piață asociate cu fingolimod prin intermediul raportărilor spontane sau al cazurilor din literatura de specialitate. Frecvențele au fost definite, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Infecții și infestări

Foarte frecvente:	Gripă Sinuzită
Frecvente:	Infecții virale herpetice Bronșită Tinea versicolor
Mai puțin frecvente:	Pneumonie
Cu frecvență necunoscută:	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)** Infecții criptococice**
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Carcinom bazocelular
Mai puțin frecvente:	Melanom malign****
Rare:	Limfom*** Carcinom cu celule scuamoase****
Foarte rare:	Sarcom Kaposi****
Cu frecvență necunoscută:	Carcinom cu celule Merkel***
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Limfopenie Leucopenie
Mai puțin frecvente:	Trombocitopenie
Cu frecvență necunoscută:	Anemie hemolitică autoimună*** Edeme periferice***
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută:	Reacții de hipersensibilitate, incluzând erupție cutanată tranzitorie, urticarie și angioedem după inițierea tratamentului***
Tulburări psihice	
Frecvente:	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee
Frecvente:	Amețeli Migrenă
Mai puțin frecvente	Convulsii
Rare:	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)*
Cu frecvență necunoscută:	Exacerbare severă a bolii după întreruperea definitivă a fingolimod***
Tulburări oculare	
Frecvente:	Vedere încețoșată
Mai puțin frecvente:	Edem macular
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Bradycardie Bloc atrioventricular
Foarte rare:	Inversare a undei T***
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Tuse
Frecvente:	Dispnee
Mai puțin frecvente:	Greață***
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Eczemă Alopecie Prurit

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Dorsalgie
Frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente:	Astenie
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Valori crescute ale enzimelor hepatice (valori crescute ale ALT, gama-glutamil transferazei, aspartataminotransferazei)
Frecvente:	Scădere în greutate*** Valori crescute ale trigliceridelor
Mai puțin frecvente:	Scădere a numărului de neutrofile
Foarte frecvente:	Valori crescute ale enzimelor hepatice (valori crescute ale ALT, gama-glutamil transferazei, aspartataminotransferazei)

*Categoriza de frecvență s-a bazat pe o expunere estimată la fingolimod a aproximativ 10000 pacienți în cadrul tuturor studiilor clinice.

**Au fost raportate LMP și infecții criptococice (inclusiv cazuri de meningită criptococică) în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

***Reacții adverse din rapoartări spontane și literatura de specialitate

**** Categoria de frecvență și evaluarea nivelului de risc au fost bazate pe expunerea estimată a peste 24000 pacienți la fingolimod 0,5 mg în toate studiile clinice.

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, rata generală a infecțiilor (65,1%) la administrarea dozei de fingolimod 0,5 mg a fost similară celei raportate la administrarea placebo. Totuși, infecțiile căilor respiratorii inferioare, mai ales bronșita și, într-o măsură mai mică, infecția cu virusul herpes, și pneumonia au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu fingolimod.

Unele cazuri de infectare diseminată cu virusul herpes, inclusiv cazuri letale, au fost raportate la administrarea dozei de fingolimod 0,5 mg.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de infecții cu agenți patogeni oportuniști, respectiv infecții virale (de exemplu virusul varicela zoster [VVZ], virusul John Cunningham [VJC] care determină leucoencefalopatie multifocală progresivă, virusul herpes simplex [VHS]), fungice (de exemplu criptococi, inclusiv meningită criptococică) sau bacteriene, dintre care unele au fost letale, (de exemplu micobacterii atipice) (vezi pct. 4.4).

Infecția cu papiloma virus (HPV), inclusiv papiloame, displazie, negi și neoplazie asociată cu HPV, a fost raportată pe durata tratamentului cu fingolimod în contextul de după punerea pe piață (a se vedea cap. 4.4). Date fiind proprietățile imunosupresoare ale fingolimod, înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod, trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva HPV, urmându-se recomandările privind vaccinarea. Conform protocolului medical standard, se recomandă un screening pentru neoplazii, inclusiv efectuarea testului Papanicolau.

Edem macular

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, edemul macular a apărut la 0,5% dintre pacienții tratați cu doza recomandată de 0,5 mg și la 1,1% dintre pacienții tratați cu o doză mai mare, de 1,25 mg. La majoritatea cazurilor acesta a apărut în primele 3-4 luni de tratament. Unii pacienți au prezentat vedere încețoșată sau acuitate vizuală scăzută, în timp ce alții au fost asimptomatici și diagnosticați în urma unui examen oftalmologic de rutină. În general, edemul macular s-a ameliorat sau s-a remis spontan după întreruperea tratamentului. Riscul recividei după reluarea tratamentului nu a fost evaluat.

Incidența edemului macular este mai mare la pacienții cu scleroză multiplă, cu antecedente de uveită (17% la cei cu antecedente de uveită, față de 0,6% la cei fără antecedente de uveită). Fingolimod nu a

fost studiat la pacienții cu scleroză multiplă și cu diabet zaharat, o afecțiune asociată cu un risc crescut de apariție a edemului macular (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor clinice privind transplantul renal în care au fost incluși pacienți cu diabet zaharat, tratamentul cu fingolimod 2,5 mg și 5 mg a dus la o dublare a incidenței edemului macular.

Bradiaritmia

Inițierea tratamentului duce la scăderea tranzitorie frecvenței cardiace și poate fi asociată și cu întârzieri de conducere atrioventriculară. În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, scăderea maximă a frecvenței cardiace a fost observată în interval de 6 ore de la inițierea tratamentului, înregistrându-se scăderi medii ale frecvenței cardiace cu 12-13 bătăi pe minut pentru fingolimod 0,5 mg. Rar, la pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg s-a observat o frecvență cardiacă sub 40 bătăi pe minut la adulți, și sub 50 bătăi pe minut la pacienți copii și adolescenți. Frecvența cardiacă medie a revenit către valoarea inițială după 1 lună de tratament cronic. În general, bradycardia a fost asimptomatică, dar unii pacienți au prezentat simptome ușoare până la moderate, inclusiv hipotensiune arterială, amețeli, oboseală și/sau palpitații, care au dispărut în primele 24 de ore de la inițierea tratamentului (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, a fost observat bloc atrioventricular de gradul unu (interval prelungit al PR pe ECG) după inițierea tratamentului la pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți. În studiile clinice la adulți, acesta a apărut la 4,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg, la 2,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat interferon beta-1a intramuscular și la 1,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. A fost observat bloc atrioventricular de gradul doi la mai puțin de 0,2% dintre pacienții adulți cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de bloc AV complet, tranzitoriu, cu rezolvare spontană, în timpul perioadei de monitorizare de șase ore de la administrarea primei doze de fingolimod. Pacienții și-au revenit spontan. Tulburările de conducere observate atât în timpul studiilor clinice, cât și după punerea pe piață au fost, în general, tranzitorii, asimptomatice și au dispărut în primele 24 de ore de la inițierea tratamentului. Deși majoritatea pacienților nu a necesitat intervenție medicală, unui pacient sub tratament cu fingolimod 0,5 mg i s-a administrat izoprenalină pentru bloc atrioventricular asimptomatic Mobitz I de gradul doi.

După punerea pe piață, au apărut evenimente izolate cu debut tardiv, inclusiv asistole tranzitorii și deces inexplicabil, în maxim 24 de ore de la administrarea primei doze. Aceste cazuri nu sunt relevante, din cauza administrării concomitente de medicamente și/sau boală preexistentă. Relația dintre aceste evenimente și administrarea fingolimod este incertă.

Tensiunea arterială

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, administrarea fingolimod 0,5 mg a fost asociată cu o creștere medie de aproximativ 3 mmHg a tensiunii arteriale sistolice și cu aproximativ 1 mmHg a tensiunii diastolice, care s-a manifestat la aproximativ 1 lună de la inițierea tratamentului. Această creștere a persistat la continuarea tratamentului. A fost raportată hipertensiune arterială la 6,5% de pacienți cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg și la 3,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială în prima lună de la începerea tratamentului și în prima zi de tratament, care pot necesita administrarea de medicamente antihipertensive sau întreruperea administrării fingolimod (vezi și pct. 4.4, Efecte asupra tensiunii arteriale).

Funcția hepatică

La pacienții adulți, adolescenți și copii cu scleroză multiplă tratați cu fingolimod, s-au raportat valori crescute ale enzimelor hepatice. În cadrul studiilor clinice, 8,0% și 1,8% dintre pacienții adulți tratați cu fingolimod 0,5 mg au prezentat o creștere asimptomatică a valorilor plasmatice ale ALT $\geq 3x$ LSN (limita superioară a valorilor normale), respectiv $\geq 5x$ LSN. Reaparitia creșterilor valorilor transaminazelor hepatice a avut loc la reluarea tratamentului la unii pacienți, sugerând o relație cu medicamentul administrat. În cadrul studiilor clinice, creșterile valorilor transaminazelor au apărut în orice moment în timpul tratamentului, deși majoritatea au apărut în primele 12 luni. Valorile ALT au revenit la normal în decurs de aproximativ 2 luni de la întreruperea tratamentului. La un număr mic de pacienți (N=10, la care s-a administrat doza de 1,25 mg, N=2 la care s-a administrat 0,5 mg) care au

prezentat creșteri ale ALT ≥ 5 x LSN și care au continuat tratamentul cu fingolimod, valorile ALT au revenit la normal în aproximativ 5 luni (vezi și pct. 4.4, Funcția hepatică).

Tulburări ale sistemului nervos

În cadrul studiilor clinice, rarele evenimente care au implicat sistemul nervos au apărut la pacienții tratați cu doze mai mari de fingolimod (1,25 sau 5,0 mg), au inclus accidente vasculare ischemice și hemoragice și tulburări neurologice atipice, cum sunt evenimente similare encefalomielitei diseminate acute (ADEM).

Au fost raportate cazuri de convulsii, inclusiv status epilepticus, în asociere cu administrarea fingolimod, în studii clinice și după punerea pe piață.

Tulburări vasculare

La pacienți tratați cu fingolimod în doze mai mari (1,25 mg) au apărut cazuri rare de boală arterială ocluzivă periferică.

Sistem respirator

Scăderile minore, dependente de doză, ale valorilor volumului expirator maxim (FEV1) și capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (CDMC) au fost observate la tratamentul cu fingolimod începând cu luna 1, ulterior rămânând stabile. În luna 24, scăderile de la valorile inițiale a procentului FEV1 anticipat a fost de 2,7% pentru fingolimod 0,5 mg și 1,2% pentru placebo, diferență care a dispărut după întreruperea tratamentului. Pentru CDMC, scăderile în luna 24 au fost de 3,3% pentru fingolimod 0,5 mg și 2,7% pentru placebo (vezi și pct. 4.4, Efecte respiratorii).

Limfoame

Au existat cazuri de limfoame de diverse tipuri în cadrul ambelor studii clinice și după punerea pe piață, inclusiv un caz letal de limfom cu celule B determinat de virusul Epstein-Barr (EBV). Incidența limfoamelor non-Hodgkin (cu celule B și T) a fost mai mare în cadrul studiilor clinice, comparativ cu cea anticipată la nivelul populației generale. După punerea pe piață au fost raportate și unele cazuri de limfom cu celule T, inclusiv cazuri de limfom cutanat cu celule T (micoză fungoidă (vezi și pct. 4.4, Neoplazii).

Sindrom hemofagocitic

Au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom hemofagocitic (SHF) cu rezultat letal la pacienții tratați cu fingolimod în contextul unei infecții. SHF este o boală rară, care a fost asociată cu infecții, imunosupresie și o varietate de boli autoimune.

Copii și adolescenți

În studiul controlat D2311 efectuat la copii și adolescenți (a se vedea pct. 5.1), profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și sub 18 ani) tratați cu fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg zilnic a fost similar, per total, cu profilul observat la pacienții adulți. Cu toate acestea, au existat mai multe tulburări neurologice și psihiatrice observate în studiu. Este necesară precauție la această subcategorie de pacienți, date fiind cunoștințele foarte limitate disponibile din studiul clinic.

În studiul efectuat la copii și adolescenți au fost raportate cazuri de convulsii la 5,6% dintre pacienții tratați cu fingolimod și la 0,9% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.

Se cunoaște că depresia și anxietatea apar cu o frecvență crescută la pacienții cu scleroză multiplă. De asemenea, depresia și anxietatea au fost raportate la pacienții copii și adolescenți tratați cu fingolimod.

La pacienții copii și adolescenți care au utilizat fingolimod au fost observate creșteri ușoare și izolate ale bilirubinemiei.

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Dozele unice de până la 80 de ori doza recomandată (0,5 mg) au fost bine tolerate la voluntarii sănătoși. La administrarea unei doze de 40 mg, 5 din 6 pacienți au raportat o ușoară senzație de presiune sau disconfort toracic, care a fost compatibilă clinic cu reactivitatea căilor respiratorii mici.

Fingolimod poate induce bradicardie la începerea tratamentului. Scăderea frecvenței cardiace începe, de obicei, în interval de o oră de la administrarea primei doze și atinge nivelul minim în interval de 6 ore. Efectul cronotrop negativ al fingolimod persistă mai mult de 6 ore și scade treptat în zilele următoare de tratament (vezi pct. 4.4 pentru detalii). S-a raportat conducere atrioventriculară lentă, cu raportări izolate de bloc AV complet, rezolvate spontan (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Dacă supradozajul constituie prima expunere la fingolimod, este important ca pacienții să fie monitorizați prin ECG continuu (în timp real) și prin măsurători ale frecvenței cardiace și tensiunii arteriale, cel puțin în decursul primelor 6 ore (vezi pct. 4.4).

În plus, dacă după 6 ore frecvența cardiacă este de <45 bpm la adulți, <55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau <60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani, sau dacă ECG efectuată la 6 ore după administrarea primei doze indică bloc AV de gradul II sau mai mare sau interval QTc ≥ 500 msec, monitorizarea trebuie prelungită peste noapte și până la rezolvarea simptomelor. Apariția în orice moment a oricărui bloc AV de gradul III trebuie să ducă la prelungirea monitorizării, inclusiv monitorizare peste noapte.

Nici ședințele de dializă și plasmafereză nu duc la eliminarea fingolimod din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA27

Mecanism de acțiune

Fingolimod este un modulator al receptorilor sfinosin 1-fosfat. Fingolimod este metabolizat prin sfinosin kinază în metabolitul activ, fingolimod fosfat. Fingolimod fosfat se leagă, la concentrații nanomolare, de receptorul 1 sfinosin 1-fosfat (S1P) situat la nivelul limfocitelor și traversează rapid bariera hemato-encefalică pentru a se lega de receptorul 1 S1P, situat la nivelul neuronilor din sistemul nervos central (SNC). Acționând ca antagonist funcțional al receptorilor S1P de la nivelul limfocitelor, fingolimod fosfat blochează capacitatea limfocitelor de a ieși din ganglionii limfatici, ducând mai degrabă la o redistribuție, decât la consumul limfocitelor. Studiile la animale au evidențiat că această redistribuție reduce infiltrarea celulelor limfocite patogene, inclusiv a celulelor proinflamatorii Th17 la nivelul SNC, unde acestea ar putea fi implicate în inflamație la nivelul nervilor și leziuni la nivelul țesutului nervos. Studiile la animale și experimentele *in vitro* indică faptul că fingolimod poate acționa asupra neuronilor prin interacțiunea cu receptorii S1P.

Efecte farmacodinamice

Într-un interval de 4-6 ore de la prima doză de fingolimod 0,5 mg, numărul limfocitelor scade la aproximativ 75% din valoarea inițială la nivelul sângelui periferic. Dacă doza se administrează zilnic și continuu, numărul de limfocite continuă să scadă pe durata unei perioade de două săptămâni, atingând un număr minim de aproximativ 500 de celule/microlitru sau aproximativ 30% din valoarea inițială. Optsprezece procente dintre pacienți au atins un număr minim mai mic de 200 de celule/

microlitru în cel puțin o ocazie. Numărul scăzut de limfocite este menținut cu ajutorul dozei zilnice, administrată cronic. Majoritatea limfocitelor T și B traversează, în mod regulat, organele limfoide, acestea fiind celulele afectate cu precădere de fingolimod. Aproximativ 15-20% dintre limfocitele T au un fenotip efector „cu memorie”, aceste celule fiind importante pentru supravegherea imunitară periferică. Deoarece, de obicei, această subcategorie de limfocite nu trece în organele limfoide, nu este afectată de fingolimod. Creșterea numărului de limfocite periferice este evidentă într-un interval de câteva zile de la întreruperea administrării fingolimod și, de obicei, numărul normal este atins într-un interval de una până la două luni. Administrarea cronică a fingolimod duce la o scădere ușoară a numărului de neutrofile, până la aproximativ 80% din valoarea inițială. Monocitele nu sunt afectate de fingolimod.

Fingolimod determină o scădere tranzitorie a frecvenței cardiace și o scădere a conducerii atrioventriculare la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8). Scăderea maximă a frecvenței cardiace este observată într-un interval de 6 ore de la administrarea dozei, 70% din efectul cronotrop negativ atingându-se în prima zi. Dacă se continuă administrarea medicamentului, frecvența cardiacă revine la valoarea inițială într-un interval de o lună. Scăderea frecvenței cardiace indusă de fingolimod poate fi antagonizată de administrarea parenterală de doze de atropină sau izoprenalină. S-a demonstrat că salmeterol administrat inhalator are, de asemenea, un efect cronotrop pozitiv modest. La inițierea tratamentului cu fingolimod, apare o creștere a incidenței contracțiilor atriale premature, dar nu are loc creșterea incidenței fibrilațiilor atriale/flutter-ului și nu apar aritmii ventriculare sau ectopie. Tratamentul cu fingolimod nu este asociat cu o scădere a funcției de pompă cardiace. Răspunsurile autonome ale cordului, inclusiv variația diurnă a frecvenței cardiace și răspunsul la efort fizic, nu sunt afectate de tratamentul cu fingolimod.

Este posibil ca S1P4 să participe parțial la efect, dar nu a fost receptorul principal responsabil pentru depleția limfoidă. Mecanismul de acțiune al bradicardiei și vasoconstricției au fost, de asemenea, studiate *in vitro* la porci de Guineea și aortă și arteră coronariană izolate de iepure. S-a conchis că bradicardia a putut fi mediată, în principal, prin activarea canalului de potasiu cu rectificare internă sau proteina G activă intern cu rectificarea canalului K⁺ (IKACH/GIRK) și că vasoconstricția pare să fie mediată de o kinază Rho și un mecanism dependent de calciu.

Tratamentul cu fingolimod în doze unice sau repetate de 0,5 și 1,25 mg administrat timp de două săptămâni nu este asociat cu o creștere detectabilă a rezistenței căilor respiratorii, conform măsurărilor efectuate prin FEV1 și debit expirator forțat (FEF) 25-75. Cu toate acestea, dozele unice de fingolimod ≥ 5 mg (de 10 ori doza recomandată) sunt asociate cu o creștere dependentă de doză a rezistenței căilor respiratorii. Tratamentul cu fingolimod în doze repetate de 0,5 - 1,25 sau 5 mg nu este asociat cu afectarea oxigenării sau desaturarea oxigenului la efort sau cu creșterea receptivității căilor respiratorii la metacolină. Pacienții cărora li se administrează fingolimod prezintă un răspuns bronhodilatator normal la beta-agoniști administrați pe cale inhalatorie.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea fingolimod a fost demonstrată în cadrul a două studii care au evaluat dozele de fingolimod 0,5 mg și 1,25 mg administrate o dată pe zi la pacienți adulți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă (SMRR). Ambele studii au inclus pacienți adulți care au avut ≥ 2 recidive în 2 ani sau ≥ 1 recidivă în anul anterior. Scorul Extins al Status-ului de Handicap (SESH) a fost între 0 și 5,5. Un al treilea studiu care avut în vedere aceeași categorie de pacienți adulți a fost finalizat după aprobarea fingolimod.

Studiul D2301 (FREEDOMS) a fost un studiu de Fază III, cu durata de 2 ani, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la 1272 pacienți (n=425 tratați cu doza de 0,5 mg, 429 tratați cu doza de 1,25 mg, 418 cu administrare de placebo).

Valorile mediane pentru caracteristicile de bază au fost: vârsta de 37 de ani, durata medie a bolii a fost de 6,7 ani și punctajul mediu EDSS a fost de 2,0. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1. Nu au existat diferențe semnificative între dozele de 0,5 mg și 1,25 mg în ce privește acest obiectiv.

Tabelul 1 Studiul D2301 (FREEDOMS): rezultate principale

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterii clinice		
Rata anualizată de recidivă (obiectiv principal)	0,18**	0,40
Procentul de pacienți fără recidivă la 24 de luni	70%**	46%
Proporția pacienților cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni †	17%	24%
Rata riscului (95% Î)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Criterii RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere în semnal T2 la 24 de luni	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Numărul median (media) al leziunilor cu captare de Gd în luna 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Modificare procentuală mediană (media) a volumului creierului în 24 luni	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresia handicapului definită ca mărire de 1 punct a EDSS, confirmată 3 luni mai târziu **p<0,001, *p<0,05 comparativ cu placebo Toate investigațiile diagnostice folosite la obținerea criteriilor clinice s-au efectuat cu intenție de tratament. Investigațiile RMN au utilizat seturi de date evaluabile.		

Pacienții care au finalizat studiul principal FREEDOMS, cu durata de 24 luni, au putut fi înrolați în studiul de extensie dublu-orb (D2301E1) și li s-a administrat fingolimod. În total, au fost înrolați 920 pacienți (n=331 au continuat cu doza de 0,5 mg, 289 au continuat terapia cu doza de 1,25 mg, 155 au trecut de la administrarea de placebo la terapia cu doza de 0,5 mg, iar 145 au trecut de la administrarea de placebo la terapia cu doza de 1,25 mg). După 12 luni (luna 36), 856 pacienți (93%) erau încă înrolați. Între lunile 24 și 36, rata anualizată de recidivă (RAR) la pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg în cadrul studiului principal, care au rămas la doza de 0,5 mg, a fost de 0,17 (0,21 în cadrul studiului principal). RAR pentru pacienții care au trecut de la placebo la fingolimod 0,5 mg a fost de 0,22 (0,42 în cadrul studiului principal).

Rezultate comparabile au fost evidențiate în cadrul unui studiu de fază III, o copie a celui anterior cu durata de 2 ani, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, privind terapia cu fingolimod la 1083 pacienți (n=358 tratați cu doza de 0,5 mg, 370 tratați cu doza de 1,25 mg, 355 la care s-a administrat placebo) cu SMRR (D2309; FREEDOMS 2). Valorile mediane pentru caracteristicile inițiale au fost: vârsta 41 de ani, durata bolii 8,9 ani, scor EDSS 2,5.

Tabelul 2 Studiul D2309 (FREEDOMS 2): rezultatele principale

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterii clinice		
Rata anualizată de recidivă (obiectiv principal)	0,21**	0,40
Procentul de pacienți fără recidivă la 24 de luni	71,5%**	52,7%
Proporția pacienților cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni †	25%	29%
Rata riscului (95% Î)	0,83 (0,61, 1,12)	
Criterii RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere în semnal T2 la 24 de luni	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Numărul median (media) al leziunilor cu captare de Gd în luna 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Modificare procentuală mediană (media) a volumului creierului în 24 luni	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)

†Progresia handicapului definită ca mărire de 1 punct a EDSS confirmată 3 luni mai târziu
 **p<0,001 comparativ cu placebo
 Toate investigațiile diagnostice folosite la obținerea criteriilor clinice s-au efectuat cu intenție de tratament. Investigațiile RM au utilizat seturi de date evaluabile.

Studiul D2302 (TRANSFORMS) a fost un studiu de Fază III, cu durata de 1 an, randomizat, dublu-orb, dublu-placebo, controlat cu comparator activ (interferon beta-1a), efectuat la 1280 pacienți (n=429 tratați cu doza de 0,5 mg, 420 tratați cu doza de 1,25 mg, 431 tratați cu interferon beta-1a 30 µg prin injecție intramusculară, o dată pe săptămână). Valorile mediane pentru caracteristicile inițiale au fost: vârsta 36 ani, durata medie a bolii 5,9 ani și punctajul mediu EDSS de 2,0. Rezultatele sunt indicate în Tabelul 3. Nu au existat diferențe semnificative între dozele de 0,5 mg și 1,25 mg în ce privește obiectivele studiului.

Tabelul 3 Studiul D2302 (TRANSFORMS): rezultate principale

	Fingolimod 0.5 mg	Interferon beta- 1a 30 µg
Criterii clinice		
Rata anualizată de recidivă (obiectiv primar)	0,16**	0,33
Procentaj de pacienți fără recidivă la 12 de luni	83%**	71%
Proportia pacienților cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni †	6%	8%
Rata riscului (Î 95%)	0,71 (0,42, 1,21)	
Criterii RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere în semnal T2 recentă la 12 luni	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Numărul median (media) leziunilor cu captare de Gd la 12 luni	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Modificare mediană (media) procentuală a volumului creierului la 12 luni	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
†Progresia handicapului definită ca mărire de 1 punct a EDSS confirmată 3 luni mai târziu. *p<0,01, ** p<0,001, comparativ cu interferon beta-1a Toate investigațiile diagnostice folosite la obținerea criteriilor clinice s-au efectuat cu intenție de tratament. Investigațiile RM au utilizat seturi de date evaluabile.		

Pacienții care au finalizat studiul principal TRANSFORMS, cu durata de 12 luni, au putut fi înrolați în studiul de extensie dublu-orb (D2301E1) și li s-a administrat fingolimod. În total, au fost înrolați 1030 pacienți, cu toate acestea, la 3 dintre acești pacienți nu s-a administrat tratament (n=356 au continuat terapia cu doza de 0,5 mg, 330 au continuat terapia cu doza de 1,25 mg, 167 au trecut de la interferon beta-1a la terapia cu fingolimod 0,5 mg, iar 174 au trecut de la interferon beta-1a la terapia cu fingolimod 1,25 mg). După 12 luni (luna 24), 882 pacienți (86%) erau încă înrolați. Între lunile 12 și 24, RAR pentru pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg în cadrul studiului principal, cărora li s-a administrat în continuare doza de 0,5 mg, a fost de 0,20 (0,19 în cadrul studiului principal). RAR pentru pacienții cărora li s-a schimbat tratamentul de la interferon beta-1a la fingolimod 0,5 mg a fost de 0,33 (0,48 în cadrul studiului principal).

Rezultatele centralizate ale Studiilor D2301 și D2302 au evidențiat o scădere uniformă și statistic semnificativă a ratei anualizate de recidivă față de comparator în subgrupuri definite după criteriul sexului, vârstei, tratamentului anterior al sclerozei multiple, evoluției bolii sau nivelurile de handicap la momentul inițial.

Alte analize ale datelor din studiile clinice demonstrează efecte constante ale tratamentului la subgrupele extrem de active de pacienți cu scleroză multiplă remitentă.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța dozelor cu administrare o dată pe zi de fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg (doza selectată pe baza greutateii corporale și măsurătorilor expunerii) au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și <18 ani, cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă.

Studiul D2311 (PARADIGMS) a fost un studiu dublu-orb, dublu-mascat, controlat activ, cu o durată flexibilă de până la 24 luni, care a inclus 215 pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și sub <18 ani (n=107 tratați cu fingolimod, 108 tratați cu interferon beta-1a 30 μg prin injecție intramusculară o dată pe săptămână).

Valorile mediane pentru caracteristicile inițiale au fost: vârsta 16 ani, durata mediană a bolii 1,5 ani și scor EDSS 1,5. Cei mai mulți pacienți au fost în stadiul Tanner 2 sau mai mare (94,4%) și au avut o greutate corporală >40 kg (95,3%). Per total, 180 (84%) pacienți au finalizat faza principală administrând medicamentul de studiu (n=99 [92,5%] tratați cu fingolimod, 81 [75%] tratați cu interferon beta-1a). Rezultatele sunt indicate în Tabelul 4.

Tabelul 4 Studiul D2311 (PARADIGMS): rezultate principale

	Fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 μg
Criterii de evaluare clinice	N=107	N=107#
Rata anualizată a recidivei (criteriu de evaluare principal)	0,122**	0,675
Procentaj de pacienți care nu au recidivat la 24 luni	85,7**	38,8
Criterii de evaluare RMN		
Rata anualizată a numărului de leziuni T2 noi sau recent crescute	n=106	n=102
Media ajustată	4,393**	9,269
Numărul de leziuni T1 Gd-enhancing per scan până în luna 24	n=106	n=101
Media ajustată	0,436**	1,282
Rata anualizată a atrofiei cerebrale de la momentul inițial până în luna 24	n=96	n=89
Media celor mai mici pătrate	-0,48*	-0,80

#Un pacient randomizat pentru terapia cu interferon beta-1a prin injecție intramusculară nu a putut să înghită medicația dublu-mascată și a întrerupt definitiv participarea la studiu. Pacientul a fost exclus din analiza completă și din setul de informații de siguranță.

*p<0,05, ** p<0,001, comparativ cu interferon beta-1a.

Toate analizele privind criteriile de evaluare clinice s-au referit la setul complet de analize.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele farmacocinetice au fost obținute la voluntari adulți sănătoși, pacienți adulți cu transplant renal și pacienți adulți cu scleroză multiplă.

Metabolitul farmacologic activ responsabil pentru eficacitate este fingolimod fosfat.

Absorbție

Absorbția fingolimod este lentă (t_{max} de 12-16 ore) și crescută ($\geq 85\%$). Biodisponibilitatea orală absolută aparentă este 93% (95% interval de încredere: 79-111%). Concentrațiile sanguine la starea de echilibru sunt atinse într-un interval de 1 până la 2 luni după administrarea unei doze o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 10 ori mai mari decât cele observate la administrarea dozei inițiale.

Aportul de alimente nu modifică C_{max} sau expunerea (ASC) fingolimod. C_{max} a fingolimod fosfat a scăzut ușor, cu 34%, dar ASC a rămas neschimbată. Ca urmare, fingolimod poate fi utilizat indiferent de aportul alimentar (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Fingolimod se distribuie în mare măsură în hematii, având concentrația la nivelul elementelor figurate de 86%. Fingolimod fosfat se distribuie în cantitate mai mică la nivelul elementelor figurate, de <17%. Fingolimod și fingolimod fosfat sunt legate în mare măsură de proteinele plasmatică (>99%). Fingolimod este distribuit în mare parte în țesuturi, cu un volum de distribuție de aproximativ 1200 □ 260 litri. Un studiu efectuat la patru subiecți sănătoși cărora li s-a administrat intravenos o doză unică de analog al fingolimod radioiodomarcant a demonstrat că fingolimod traversează bariera hematoencefalică. Într-un studiu efectuat la 13 pacienți de sex masculin cu scleroză multiplă cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg/zi, cantitatea medie de fingolimod (și fingolimod fosfat) în sperma ejaculată, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 10000 de ori mai mică decât doza orală administrată (0,5 mg).

Metabolizare

Fingolimod este metabolizat la om prin fosforilare stereoselectivă reversibilă în (S)-enantiomerul farmacologic activ al fingolimod fosfat. Fingolimod se elimină prin metabolizare oxidativă, fiind catalizat, în principal, prin CYP4F2 și, posibil, alte izoenzime, prin degradare ulterioară similară cu cea a acizilor grași în metaboliți inactivi. De asemenea, s-a observat formarea de analogi ceramidici nonpolari farmacologic inactivi ai fingolimod. Principala enzimă implicată în metabolizarea fingolimod este parțial identificată și ar putea fi CYP4F2 sau CYP3A4.

După administrarea orală a unei doze unice de fingolimod marcat cu [C¹⁴], principalele componente sanguine majore aferente fingolimod, judecând după contribuția acestora la ASC până la 34 de zile după administrarea dozei de componente totale marcate radioactiv, sunt fingolimod (23%), fingolimod fosfat (10%) și metaboliți inactivi (metabolit acid carboxilic M3 (8%), metabolitul ceramidă M29 (9%) și metabolitul ceramidă M30 (7%).

Eliminare

Clearance-ul plasmatic al fingolimod este de 6,3 □ 2,3 l/oră, iar timpul de eliminare a înjumătățirii plasmatică prin eliminare mediu (t_{1/2}) este de 6-9 zile. Concentrațiile sanguine de fingolimod și fingolimod fosfat scad în paralel în faza terminală, având timpi de înjumătățire similari.

După administrarea orală, aproximativ 81% din doză se elimină lent prin urină, sub formă de metaboliți inactivi. Fingolimod și fingolimod fosfat nu sunt excretați nemodificați în urină, ci sunt componentele majore de eliminare în materiile fecale, fiecare cu cantități reprezentând mai puțin de 2,5% din doză. După 34 de zile, 89% din doza administrată este eliminată.

Liniaritate

Concentrațiile de fingolimod și fingolimod fosfat cresc într-o manieră aparent proporțională cu doza după administrarea de doze repetate de 0,5 mg sau 1,25 mg o dată pe zi.

Caracteristici ale grupelor specifice de pacienți

Farmacocinetica fingolimod și fingolimod fosfat nu diferă la bărbați și femei, la pacienți de diverse etnii sau la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Child-Pugh clasa A, B și C), nu s-a observat nicio modificare a C_{max} a fingolimod, însă ASC a fingolimod a crescut cu 12%, 44%, respectiv 103%. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), C_{max} a fingolimod-fosfatului a scăzut cu 22%, iar ASC nu s-a modificat semnificativ. Farmacocinetica fingolimod fosfatului nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fingolimod este nemodificat la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, dar este prelungit cu aproximativ 50% la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Fingolimod nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3). Fingolimod trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2).

Experiența clinică și informațiile farmacocinetice la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani sunt limitate.

Fingolimod trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

La pacienții copii și adolescenți (10 ani și peste), concentrațiile de fingolimod-fosfat cresc în manieră aparent proporțională cu doza cuprinsă între 0,25 mg și 0,5 mg.

Concentrația de fingolimod-fosfat la starea de echilibru este cu aproximativ 25% mai mică la pacienții copii și adolescenți (10 ani și peste această vârstă) după administrarea zilnică de fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg, comparativ cu concentrația la pacienții adulți tratați cu fingolimod 0,5 mg o dată pe zi. Nu sunt disponibile date pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al fingolimod a fost evaluat la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Organele țintă principale au fost sistemul limfoid (limfopenie și atrofie limfoidă), plămâni (creștere în greutate, hipertrofia mușchilor netezi la joncțiunea bronho-alveolară) și cord (efect cronotrop negativ, creștere a tensiunii arteriale, modificări perivasculare și degenerare miocardică) la câteva specii; vase de sânge (vasculopatie) numai la șobolani la doze de 0,15 mg/kg și mai mari în cadrul unui studiu cu durata de 2 ani, reprezentând o marjă aproximativă de 4 ori mai mare pe baza expunerii sistemice la om (ASC) la o doză zilnică de 0,5 mg.

Nu a fost observată nicio dovadă de carcinogenitate în cadrul unui test biologic, cu durata de 2 ani, la șobolani, la doze orale de fingolimod de până la doza maximă tolerată de 2,5 mg/kg, reprezentând o marjă aproximativă de 50 de ori mai mare pe baza expunerii la om (ASC) la o doză de 0,5 mg. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu cu durata de 2 ani la șoarece, s-a observat o incidență crescută a limfoamelor maligne la doze de 0,25 mg/kg și mai mari, reprezentând o marjă aproximativă de 6 ori mai mare pe baza expunerii sistemice la om (ASC), la o doză zilnică de 0,5 mg.

Nu s-au dovedit efecte mutagene sau clastogene la administrarea fingolimod în studiile la animale.

Fingolimod nu a avut niciun efect asupra numărului de spermatozoizi/motilității spermatozoizilor sau asupra fertilității la șobolani masculi și femele până la cea mai mare doză testată (10 mg/kg), reprezentând o marjă de aproximativ 150 de ori mai mare comparativ cu expunerea sistemică la om (ASC) la o doză zilnică de 0,5 mg.

Fingolimod a avut un efect teratogen la șobolan când a fost administrat în doze de 0,1 mg/kg sau mai mari. Expunerea la medicament a șobolanilor la această doză a fost similară cu cea a pacienților, la doza terapeutică (0,5 mg). Cele mai frecvente malformații viscerale ale feteșilor au inclus trunchi arterial persistent și defect septal ventricular. Potențialul teratogen la iepuri nu a putut fi evaluat complet, totuși, s-a observat o mortalitate embrion-fetală crescută la doze de 1,5 mg/kg și peste și o scădere a numărului de feteși viabili, dar și o întârziere a creșterii feteșilor la doze de 5 mg/kg. Expunerea la medicament a iepurilor la aceste doze a fost similară cu cea a pacienților.

La șobolan, supraviețuirea generației F1 de pui a fost scăzută în perioada de început postpartum la doze care nu au cauzat toxicitate maternă. Cu toate acestea, greutatea corporală, dezvoltarea, comportamentul și fertilitatea F1 nu au fost afectate de tratamentul cu fingolimod.

Fingolimod a fost eliminat în laptele animalelor tratate pe durata lactației, la concentrații de 2-3 ori mai mari decât cele detectate în plasma maternă. Fingolimod și metaboliții săi au traversat bariera fetoplacentară la femelele de iepure gestante.

Studii la animale tinere

Rezultatele din două studii privind toxicitatea la șobolani tineri au evidențiat efecte minore asupra răspunsului neuro-comportamental, maturizare sexuală întârziată și un răspuns imun redus la stimulări repetate cu hemocianină de la *Megathura crenulata* (KLH), care nu au fost considerate adverse. Per total, efectele asociate tratamentului cu fingolimod la animale tinere au fost compatibile cu cele observate la șobolani adulți, la valori similare de doze, cu excepția modificărilor densității minerale

osoase și afectării neuro-comportamentale (răspuns auditiv redus) observate la doze de 1,5 mg/kg și mai mari la animalele tinere și absența hipertrofiei musculaturii netede la nivelul plămânilor la șobolanii tineri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)

Acid fumaric

Acid stearic

Capacul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Apa purificată

Corpul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Apa purificată

Cerneală de inscripționare

Oxid negru de fer (E 172),

Shellac (E904)

Propilenglicol

Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blister PCTFE-PVC/Al: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fingolimod MSN 0,5 mg capsule este disponibil în ambalaje cu blistere PCTFE-PVC/Al conținând 7, 10, 14, 28, 30 sau 98 capsule

Fingolimod MSN 0,5 mg capsule este disponibil în ambalaje cu blistere perforate cu doze unitare din PCTFE-PVC/Al conținând 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 sau 98 x 1 capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material residual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola PLA 3000
Malta

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16327/2025/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025