

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fingolimod Zentiva 0,5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule de dimensiunea „3” cu dimensiunile de (15,8 ± 0,4 mm), cu capac opac de culoare galben strălucitor și corp opac alb conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fingolimod Zentiva 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 de 2 sau mai multe recidive debilitante 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.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

La adulți, doza recomandată de fingolimod 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 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi. Deoarece Fingolimod Zentiva este disponibil numai sub formă de capsule de 0,5 mg, acesta nu este corespunzător pentru utilizare la pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală ≤40 kg. Sunt disponibile alte forme farmaceutice mai adecvate.

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 capsulele de 0,5 mg. Când se face trecerea de la o doză zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași 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

Vârstnici

Fingolimod Zentiva 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 Zentiva 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 cu vârsta sub 10 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Există date foarte disponibile 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 Zentiva poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). 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 imunodeficientar.
- Pacienți cu risc crescut de infecții oportuniste, inclusiv pacienți imunodeprimați (inclusiv cei cărora li se administrează în prezent terapii imunosupresive sau cei imunodeprimați 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

Bradiaritmie

Începerea tratamentului conduce la diminuarea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate fi asociată și cu întârzieri ale conducerii AV, 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. Anomaliile 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 fingolimod este reversibilă prin doze de atropină sau isoprenalină administrate parenteral.

Tuturor pacienților trebuie să li se efectueze un ECG și să li se măsoare tensiunea arterială înaintea administrării primei doze de fingolimod și la 6 ore după aceasta. Toți pacienții trebuie ținuți sub observație o perioadă de 6 ore pentru depistarea semnelor și simptomelor bradicardiei, cu măsurarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la fiecare 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 bradiaritmiei 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 fingolimod.

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 EKG-ul indică un nou debut de bloc AV de gradul doi sau un grad mai mare sau un interval QTc \geq 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 conducă la prelungirea urmării (cel puțin monitorizare peste noapte).

Efectele asupra frecvenței cardiace și conducerii AV pot apărea la reluarea tratamentului cu fingolimod în funcție de durata întreruperii și perioada scursă de la inițierea tratamentului. 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 consultarea unui medic cardiolog.

Din cauza riscului apariției de tulburări grave de frecvență cardiacă 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 copii și adolescenți, de sex feminin] sau >450 msec [pacienți adulți și copii și adolescenți, 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 și 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 anticolinesteratice 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 medicamentelor 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 la doze de 1,25 sau 2,5 mg de fingolimod la starea de echilibru, în condițiile în care era încă prezent un efect cronotrop negativ al fingolimod, tratamentul cu fingolimod a condus la o prelungire a QTcI, cu limita superioară a intervalului de încredere de 90% $\leq 13,0$ ms. Nu există nicio relație de răspuns la doză sau expunere a fingolimod și prelungirea QTcI. Nu există niciun semnal uniform privind incidența crescută a valorilor minime extreme ale QTcI, fie absolută, fie modificată față de valoarea inițială, asociată cu tratamentul cu fingolimod.

Relevanța clinică a acestei descoperiri este necunoscută. 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 predisune 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 „Neoplazii 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% dintre 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 conducă 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 medicul de apariția simptomelor de infecție.

Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie avut în vedere întreruperea tratamentului cu fingolimod 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 fingolimod 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 varicela confirmate de un profesionist din domeniul sănătății sau documentație care să ateste efectuarea schemei complete de vaccinare cu vaccin pentru varicelă să fie supuși testării pentru detectarea anticorpilor la virusul Varicelă zoster (VVZ) înainte de începerea tratamentului cu fingolimod. La pacienții cu rezultat negativ la testul anticorpilor, se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin pentru varicelă, înainte de începerea tratamentului cu fingolimod (vezi pct. 4.8). Inițierea tratamentului cu fingolimod trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se asigura instalarea efectului 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 (PML)

După obținerea autorizației de punere pe piață, la administrarea tratamentului cu fingolimod, a fost raportată (LMP) (vezi pct. 4.8). LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul John Cunningham (JCV), care poate fi letală sau 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 efectuat imediat o examinare RMN pentru diagnosticare și trebuie suspendat tratamentul cu fingolimod până când diagnosticul LMP este exclus.

Infecție cu papiloma virus (HPV)

Infecția cu (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. Date fiind proprietățile

imunopresoare 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.

Edemul 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 suferă concomitent de 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 crescute ale enzimelor hepatice, mai ales ale alaninaminotransaminazei (ALT), dar și ale gama glutamil transferazei (GGT) și aspartataminotransaminazei (AST). Au fost raportate și unele cazuri de insuficiență hepatică acută, care necesită transplant renal, și afectare hepatică clinic semnificativă. Semnele afectării hepatice, inclusiv valori plasmatiche mult crescute ale enzimelor hepatice și hiperbilirubinemie totală, au apărut la un interval de numai zece zile de la prima doză și au fost, de asemenea, raportate, după utilizare prelungită. În cadrul studiilor clinice, au avut loc creșteri de 3 x sau mai mult peste limita superioară normală (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 x LSN au apărut la 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod și 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 x 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 plasmatiche au revenit la normal în aproximativ 2 luni de la întreruperea tratamentului cu fingolimod.

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

Din cauza proprietăților imunopresoare ale fingolimod, începerea tratamentului trebuie întârziată 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 plasmatiche ale transaminazelor hepatice și a bilirubinei serice 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 x LNS, fără creșterea bilirubinemiei plasmatiche, 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 x LNS sau de minimum 3 x LNS, în asocieră cu orice creștere a bilirubinemiei, administrarea fingolimod trebuie întreruptă. Trebuie continuată monitorizarea hepatică. Dacă valorile plasmatiche 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 prompt valorile enzimelor hepatice și bilirubinei, iar tratamentul cu fingolimod trebuie întrerupt dacă se confirmă citoliză hepatică semnificativă. 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 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.

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 tratamentul cu fingolimod începând cu luna 1 acestea rămânând constante ulterior. Fingolimod trebuie administrat cu precauție la pacienți cu boală respiratorie severă, fibroză pulmonară și afecțiune pulmonară cronică obstructivă (vezi și 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 vizuale 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 fingolimod, timpul de înjumătățire 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 a tratamentului anterior (de exemplu citopenie).

În general, se poate iniția tratamentul cu fingolimod imediat după întreruperea administrării interferon sau glatiramer acetat. În ce privește dimetil fumaratul, perioada de eliminare completă trebuie să fie suficientă pentru normalizarea HLG înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod.

Datorită timpului prelungit de înjumătățire plasmatică a 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, conform definiției din 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 profunde 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).

Neoplazii

Neoplazii 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 administreze 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 eficace. 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 eficace 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 conduce la expunerea concomitentă la fingolimod. Utilizarea imunosupresoarelor imediat după întreruperea tratamentului cu fingolimod poate conduce la un efect aditiv asupra sistemului imunitar, și, ca urmare, se recomandă precauție.

De asemenea, se recomandă precauție la încetarea tratamentului cu fingolimod din cauza riscului de recidivă (vezi „Reluarea activității bolii (recidivă) după întreruperea definitivă a fingolimod” de mai sus). Dacă întreruperea 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 numărului limfocitelor la un pacient tratat cu fingolimod. Analize 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, avertizările 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 copii 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 care au administrat 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 la 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 concomitent 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 vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Substanțe care induc bradicardia

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), ivabradină, 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 enzime precum CYP3A4 pot, de asemenea, contribui la metabolizarea acestuia, mai ales în cazuri inductorilor puternici ai CYP3A4. 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 cu carbamazepină 600 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru, și a unei doze unice 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 lor.

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 fingoimid este asociată cu un risc crescut dublu 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
- Anomalii renale
- Anomalii musculo-scheletice

Nu există date privind efectele fingoimid asupra travaliului și nașterii.

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Datele provenite din studii preclinice nu sugerează faptul că fingoimid 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

Fingoimid 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 se recomandă ca pacienții să fie monitorizați timp de 6 ore (vezi pct. 4.4 Bradiaritmie).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul 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 dorsiălgie (10,0%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și derivate din experiența de punere pe piață prin intermediul raportărilor spontane sau al cazurilor din literatura de specialitate sunt menționate mai jos. 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.

Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
Infecții și infestații	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
	Mai puțin frecvente	Stare depresivă
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală, 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 AV
	Foarte rare	Inversarea undei T***
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Greață***
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică acută***
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, GGT, AST)
	Frecvente	Scădere în greutate*** Valori crescute ale trigliceridelor
	Mai puțin frecvente	Scăderea numărului de neutrofile

* Neraportat în Studiile FREEDOMS, FREEDOMS II și TRANSFORMS. Categoria de frecvență s-a bazat pe o expunere estimată a aproximativ 10000 pacienți la fingolimod 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 la medicament din raportări 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 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 0,5 mg.

În cadrul experienței ulterioară punerii pe piață, au fost raportate cazuri de infecții cu agenți patogeni oportuniști, respectiv virali (de exemplu VVZ, VJCcare determină LMP, virusul herpes simplex [VHS]), fungi (de exemplu criptococi, inclusiv meningită criptococică) sau bacterieni, dintre care unele au fost letale, (de exemplu micobacterii atipice) (vezi pct. 4.4).

Infecția 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. 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 recidivei 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 condus la o dublare a incidenței edemului macular.

Bradipitmia

Inițierea tratamentului conduce la scăderea tranzitorie frecvenței cardiace și poate fi asociată și cu întârzieri de conducere AV. 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, s-a observat o frecvență cardiacă sub 40 bătăi pe minut la adulți, și sub 50 bătăi pe minut la pacienți copii și adolescenți, la pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg. Frecvența cardiacă medie a revenit către valoarea inițială după 1 lună de tratament cronic. În general, bradicardia 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 RP la 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. Anomaliile 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 isoprenalină pentru bloc atrioventricular asimptomatic Mobitz I de gradul doi. După punerea pe piață, au apărut evenimente izolate de debut întârziat, 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, fingolimod 0,5 mg a fost asociată cu o creștere medie de aproximativ 3 mmHg a tensiunii arteriale sistolice și 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 și copii și adolescenți 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 ≥ 3 x LSN, respectiv ≥ 5 x LSN. Reapariția 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 termen de aproximativ 2 luni de la întreruperea tratamentului. La un număr mic de pacienți (N=10 cărora li s-au administrat 1,25 mg, N=2 cărora li s-au 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 diseminată 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 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 decât se aștepta 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 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, imunopresie și o varietate de boli autoimune.

Copii și adolescenți

În studiul controlat D2311 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) care au administrat 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 administrat fingolimod au fost observate creșteri ușoare și izolate ale bilirubinemiei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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 aeriene 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 lentă AV, cu raportări izolate de bloc AV complet, rezolvate spontan (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Dacă supradozajul apare la 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-ul la 6 ore după administrarea primei doze indică bloc AV de gradul II sau mai mare sau interval QTc \geq 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 conducă la prelungirea monitorizării, inclusiv monitorizare peste noapte. Nici sesiunile de dializă și plasmafereză nu conduc la eliminarea fingolimod din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, 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 sânge-creier 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, conducând la o redistribuție, mai degrabă decât la consumul limfocitelor. Studiile la animale au evidențiat că această redistribuție reduce infiltrarea celulelor limfocite patogene, inclusiv a celulelor proinflamatorii Th17, în 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 prin interacțiunea cu receptorii S1P asupra neuronilor.

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 conduce la o scădere ușoară a numărului de neutrofile până la aproximativ 80% din valoarea inițială. Monocitele nu sunt afectate de fingolimod.

Fingolimod conduce la o scădere tranzitorie a frecvenței cardiace și la o scădere a conducerii AV 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 doze parenterale de atropină sau izoprenalină. S-a demonstrat că salmeterol administrat inhalator are, de asemenea, un efect modest cronotrop pozitiv. La inițierea tratamentului cu fingolimod, apare o creștere a contracțiilor atriale premature, dar nu are loc creșterea ratei 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 fi participat 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 multiple de 0,5 și 1,25 mg administrat timp de două săptămâni nu este asociat cu o creștere detectabilă a rezistenței căilor aeriene conform măsurătorilor 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 aeriene. Tratamentul cu fingolimod în doze multiple de 0,5 - 1,25 sau 5 mg nu este asociat cu afectarea oxigenării sau desaturarea oxigenului la efort sau cu creșterea receptivității căilor aeriene 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 suferit ≥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 cu 0,5 mg, 429 cu 1,25 mg, 418 cu 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 de evaluare clinice		
Rata anualizată de recidivă (obiectiv principal)	0,18**	0,40
Procentul de pacienți fără recidivă la 24 de luni	70%**	46%
Procentul pacienților cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni †	17%	24%
Rata riscului (95% ÎI)	0,70 (0,52 – 0,96)*	
Criterii de evaluare RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere asemnalului 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 obiectivelor clinice s-au efectuat cu intenție de tratament. Investigațiile RM 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 0,5 mg, 289 au continuat cu 1,25 mg, 155 au trecut de la placebo la 0,5 mg, iar 145 au trecut de la placebo la 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 durată de 2 ani, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, privind fingolimod la 1083 pacienți (n=358 cărora li s-a administrat 0,5 mg, 370 cărora li s-a administrat 1,25 mg, 355 cărora li 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 de evaluare clinice		
Rata anualizată de recidivă (obiectiv principal)	0,21**	0,40
Procentul de pacienți fără recidivă la 24 de luni	71,5%**	52,7%
Procentul pacienților cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni †	25%	29%
Rata riscului (95% Î)	0,83 (0,61 – 1,12)	
Criterii de evaluare RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere a semnalului 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 obiectivelor 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 durată de 1 an, randomizat, dublu-orb, dublu-placebo, activ (interferon beta-1a)-controlat, efectuat la 1280 pacienți (n=429 cu 0,5 mg, 420 cu 1,25 mg, 431 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 de evaluare clinice		
Rata anualizată de recidivă (obiectiv primar)	0,16**	0,33
Procentul de pacienți fără recidivă la 12 de luni	83%**	71%
Procentul pacienților cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni †	6%	8%
Rata riscului (Î 95%)	0,71 (0,42 – 1,21)	
Criterii de evaluare 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) al 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 obiectivelor 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 li s-a administrat tratament (n=356 au continuat cu 0,5 mg, 330 au continuat cu 1,25 mg, 167 au trecut de la interferon beta-1a la 0,5 mg, iar 174 de la interferon beta-1a la 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 greutății 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, controlat cu placebo, controlat activ, cu o durată flexibilă de până la 24 luni, cu 215 pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și sub <18 ani (n=107 care au administrat fingolimod, 108 care au administrat 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 de >40 kg (95,3%). Per total, 180 (84%) pacienți au finalizat faza principală administrând medicamentul de studiu (n=99 [92,5%] care au administrat fingolimod, 81 [75%] care au administrat 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
Procentul 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 = 105	n = 95
Media ajustată	0,436**	1,282
Rata anualizată a atrofie 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 a administra interferon beta-1a prin injecție intramusculară nu a putut să înghită medicația dublu-oară și a întrerupt definitiv participarea la studiu. Pacientul a fost exclus din analiza completă și 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 - 2 luni după administrarea unei doze o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 10 ori mai mari decât la administrarea dozei inițiale.

Aportul de alimente nu modifică C_{max} sau expunerea (ASC) fingolimod. C_{max} al fingolimod fosfat a scăzut ușor, cu 34%, dar ASC a rămas neschimbat. Ca urmare, fingolimod poate fi administrat 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 proteine plasmatice (>99%).

Fingolimod este distribuit în mare parte în țesuturi, cu un volum de distribuție de aproximativ 1200 ± 260 litri. Un studiu la patru subiecți sănătoși cărora li s-a administrat intravenos o doză unică de analog radioiodomarcant al fingolimod a demonstrat că fingolimod traversează bariera hematoencefalică. Într-un studiu 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 metabolismul fingolimod este parțial identificată și ar putea fi CYP4F2 sau CYP3A4.

După administrarea orală a unei doze unice de [14C] fingolimod, 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 $6,3 \pm 2,3$ l/h, iar timpul de înjumătățire 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, conducând la 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.

Linearitate

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

Caracteristici ale grupurilor specifice de pacienți

Sex, etnie și insuficiență renală

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.

Insuficiență hepatică

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} fingolimod, însă ASC fingolimod a crescut cu 12%, 44%, respectiv 103%. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), C_{max} al 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).

Vârșnici

Experiența clinică și informațiile farmacocinetice la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani sunt limitate. Fingolimod trebuie utilizată 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 dozei 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 0,25 mg sau 0,5 mg fingolimod 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, creșterea tensiunii arteriale, modificări perivascularare 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 mult, 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 mult. 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 fetoșilor 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 embrio-fetală crescută la doze de 1,5 mg/kg și peste și o scădere a numărului de fetoși viabili, dar și o întârziere a creșterii fetoșilor 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 niveluri 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 de șobolani tineri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină 101 și 102

Hidrogen fosfat de calciu anhidru

Sterat de magneziu

Capsula

Gelatină

Dioxid de Titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172) (*numai capacul capsulei*)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în blisterul original pentru a putea fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele sunt ambalate în blistere PVC-PDVC/Al.

Cutiile conțin 7, 28, 30, 56, 90, 98 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37, Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13670/2021/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2021