



Lista kontrolna dla lekarza: Podsumowanie zaleceń

◆ Aspekty dotyczące doboru pacjentów do leczenia produktem leczniczym FENOXA (fingolimod)

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

Aspekty dotyczące rozpoczęcia leczenia

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

Przeciwwskazania

Rozpoznany zespół niedoboru odporności, pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych (w tym osoby ze zmniejszoną odpornością), ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia, potwierdzone aktywne nowotwory złośliwe, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężkie zaburzenia rytmu serca wymagające terapii lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub klasy III, pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego (jeśli nie korzystają z rozrusznika serca), pacjenci z wyjściowym odstępem QTc ≥ 500 msec, pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy stwierdzono zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, udar mózgu / przemijające niedokrwienie mózgu, zaostrzenie niewydolności serca lub niewydolność serca klasy III/IV według New York Heart Association (NYHA), kobiety w ciąży, kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta) niestosujące skutecznej antykoncepcji oraz pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Lek jest odpowiedni dla

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

Lek nie jest zalecany

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

- ▶ Blok zatokowo-predsionkowy, objawowa bradykardia lub nawracające omdlenia w wywiadzie, istotne wydłużenie odstępu QT[†], nagłe[‡] zatrzymanie krążenia w wywiadzie, niewyrównane nadciśnienie lub ciężki bezdech senny
- ▶ **Zaleca się wydłużone monitorowanie pacjenta przynajmniej do następnego dnia**
- ▶ **Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki**

- ▶ Stosowanie leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanału wapniowego zmniejszających częstość rytmu serca[‡] lub innych substancji, o których wiadomo, że zwalniają częstość rytmu serca[§]
- ▶ **Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie możliwości zmiany stosowanego leczenia na takie, które nie powoduje zwolnienia częstości rytmu serca**
- ▶ **Jeśli zmiana stosowanego leku nie jest możliwa, należy wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia**

*Produkt leczniczy FENOXA jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych: pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz pacjenci z 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

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

[‡]W tym werapamil lub diltiazem.

[§]W tym leki antyarytmiczne klasy Ia i klasy III, iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina.



◆ Zalecane postępowanie z pacjentami przyjmującymi produkt leczniczy FENOXA

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

- Pacjentów z blokiem zatokowo-przedsionkowym, objawową bradykardią lub nawracającymi omdleniami w wywiadzie, istotnym wydłużeniem odstępu QT*, zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niewyrównanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym.

- Należy zasięgnąć porady kardiologa odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjentów podczas rozpoczynania leczenia; u tych pacjentów zaleca się wydłużenie obserwacji przynajmniej do następnego dnia.

- Pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, antagonistów kanału wapniowego zmniejszających częstość rytmu serca (np. werapamil lub diltiazem) lub inne substancje, które mogą zwalniać rytm serca (np. iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina).

- Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć

porady kardiologa odnośnie możliwości przejścia na terapię produktami leczniczymi, które nie zwalniają częstości rytmu serca.

- Jeśli odstawienie leków zwalniających częstość rytmu serca nie jest możliwe, należy zasięgnąć porady kardiologa odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjentów podczas rozpoczynania leczenia; zaleca się wydłużenie obserwacji przynajmniej do następnego dnia.

▶ U dzieci i młodzieży należy ocenić fazę rozwoju w skali Tannera, zmierzyć wzrost i masę ciała oraz rozważyć ukończenie pełnego programu szczepień, zgodnie ze standardowym postępowaniem.

▶ Upewnić się, że pacjenci nie przyjmują jednocześnie leków antyarytmicznych klasy Ia lub klasy III.

▶ Przeprowadzić wstępne badanie elektrokardiograficzne (EKG) i wykonać pomiar ciśnienia tętniczego krwi.

▶ Unikać jednoczesnego podawania leków przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub immunosupresyjnych ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych preparatów na układ immunologiczny. Z tego samego względu, należy starannie rozważyć decyzję o długotrwałym jednoczesnym leczeniu kortykosteroidami.

▶ Ocenić wyniki aktualnego (wykonanego

w ciągu ostatnich 6 miesięcy) badania aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny.

▶ Ocenić wyniki aktualnego (wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia) badania pełnej morfologii krwi.

▶ Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym także nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów), że produkt leczniczy FENOXA jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji.

▶ Produkt leczniczy FENOXA ma działanie teratogenne. Należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym (w tym także u nastoletnich dziewcząt) przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać wykonywanie testu ciążowego w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia.

▶ Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym także nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o poważnych zagrożeniach dla płodu, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego FENOXA.

▶ Przekazać wszystkim pacjentkom, ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży.

▶ Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności unikania zajścia w ciążę i stosowania skutecznej antykoncepcji, zarówno podczas leczenia, jak i przez 2 miesiące po jego zakończeniu. Porady tej należy udzielić w oparciu o Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży.

▶ Opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z ciężkim, aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia.

▶ Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym przypadki brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego związanego z HPV. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego (w tym wykonanie rozmazu szyjkowego) oraz szczepienie przeciwko nowotworowi złośliwemu związanemu z HPV, zgodnie ze standardami postępowania.

▶ Sprawdzić obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie oraz opóźnienie rozpoczęcia leczenia o 1 miesiąc w celu umożliwienia rozwinięcia się pełnego efektu działania szczepionki.

▶ Wykonać badanie okulistyczne u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie lub cukrzycą.

▶ Przeprowadzić konsultację dermatologiczną. Pacjent powinien być skierowany do dermatologa w przypadku zaobserwowania podejrzanych zmian, potencjalnie sugerujących raka podstawnokomórkowego lub inne nowotwory skóry (w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla).

▶ Przekazać pacjentom, ich rodzicom i opiekunom Przewodnik dla Pacjenta oraz Przewodnik dla Rodziców i Opiekunów.

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





◆ Algorytm postępowania podczas rozpoczynania leczenia

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

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

Takie samo monitorowanie należy także przeprowadzić w chwili wznowiania leczenia, jeśli leczenie produktem leczniczym FENOXA zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia,
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia,
- ponad 2 tygodnie po pierwszym miesiącu leczenia.

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

Monitorowanie przez minimum 6 godzin

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



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

▼
NIE

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

Czy w którymkolwiek momencie obserwacji wystąpił blok AV trzeciego stopnia?

▼
NIE

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

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

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

▼
NIE

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

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

▼
NIE

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

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki leku jest zakończone

BP = ciśnienie krwi; EKG = elektrokardiogram; HR = częstość rytmu serca; QTc = odstęp QT skorygowany o częstość rytmu serca.
*W przypadku dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 10 lat) zatwierdzone dawkowanie produktu leczniczego FENOXA to 0,25 mg raz na dobę u pacjentów ważących ≤ 40 kg i 0,5 mg raz na dobę u pacjentów ważących >40 kg



◆ Podczas leczenia

- ▶ Należy rozważyć wykonanie pełnego badania okulistycznego:
 - Po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w celu wczesnego wykrycia zaburzeń widzenia spowodowanych polekowym obrzękiem płamki żółtej.
 - Podczas leczenia u pacjentów z cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie.
- ▶ Zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia podczas leczenia i przez okres do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia:
 - Bezwzględnie przeprowadzić badania diagnostyczne u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi zapaleniu mózgu, zapaleniu opon mózgowych lub zapaleniu opon mózgowych i mózgu i w przypadku rozpoznania rozpocząć odpowiednie leczenie.
 - Podczas leczenia produktem leczniczym FENOXA zgłaszano poważne, zagrażające życiu, a niekiedy śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane przez wirus opryszczki zwykłej (HSV) i VZV.
 - Otrzymywano zgłoszenia przypadków kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (niekiedy śmiertelnych) po około 2-3 latach leczenia, jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany.
 - Zachować czujność względem objawów klinicznych lub wyników badania MRI mogących sugerować występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). W przypadku podejrzenia PML, leczenie produktem leczniczym FENOXA należy wstrzymać aż do wykluczenia PML.
 - Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii, jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany
 - Wstrzymać leczenie podczas ciężkich infekcji
- ▶ Podczas leczenia okresowo sprawdzać morfologię krwi, w 3. miesiącu, a później przynajmniej raz na rok i przerwać leczenie, jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości $<0,2 \times 10^9/l$.
- ▶ Zgłaszano pewną liczbę przypadków ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby.
 - W sytuacji braku objawów klinicznych:
 - Kontrolować aktywność transaminaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu podczas leczenia, a następnie okresowo aż do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym FENOXA.
 - Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności górnej granicy normy (GGN) bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie, w tym oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (AP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby
 - Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i towarzyszy jej jakiegokolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego FENOXA. Należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby. Jeśli stężenia w surowicy powrócą do wartości prawidłowych (w tym w sytuacji odkrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby), leczenie produktem FENOXA można wznowić po dokonaniu uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta*.
- ▶ Podczas leczenia kobiety nie powinny zająć w ciążę. Należy przerwać leczenie, jeśli kobieta zajdzie w ciążę. Podawanie produktu leczniczego FENOXA należy przerwać na 2 miesiące przed planowaną ciążą, biorąc pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby po przerwaniu leczenia. Należy wykonać badanie ultrasonograficzne i udzielić pacjentce porady medycznej dotyczącej szkodliwego wpływu produktu leczniczego FENOXA na płód.
- ▶ Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej

2 miesiące po zakończeniu leczenia. Testy ciążowe muszą być powtarzane w odpowiednich odstępach czasu.

▶ Należy regularnie informować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców/przedstawicieli prawnych/opiekunów) o poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego FENOXA.

▶ Należy zapewnić kobietom w wieku rozrodczym (w tym nastoletnim dziewczętom), ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom regularne poradnictwo prowadzone w oparciu o Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży.

▶ Aby pomóc określić wpływ ekspozycji na produkt leczniczy FENOXA na ciężarne kobiety z SM, zaleca się, by lekarze zgłaszali dane ciężarnych pacjentek, które mogły być narażone na działanie produktu leczniczego FENOXA w którymkolwiek momencie ciąży (począwszy od 8 tygodni poprzedzających ostatnią miesiączkę) zgodnie z wymaganiami obowiązującymi w Polsce do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z następujących danych kontaktowych: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. 22 49 21 301, fax: 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmy Zakłady Farmaceutyczne „POLPHARMA” S.A. (biuro w Warszawie), Dział Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii i Informacji Medycznej ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa, tel.: + 48 22 364 61 01, fax.: + 48 22 364 61 66, e-mail: phv@polpharma.com. Pozwoli to na monitorowanie stanu tych pacjentek.

▶ Zaleca się czujną obserwację pod kątem raka podstawnokomórkowego i innych nowotworów skóry; należy wykonywać kontrolę skóry co 6-12 miesięcy i skierować pacjenta do dermatologa w przypadku wystąpienia podejrzanych zmian:

- Należy przestrzec pacjentów przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry.

• Należy upewnić się, że pacjenci nie otrzymują jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

▶ Produkt leczniczy FENOXA ma działanie immunosupresyjne i może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaków (w tym ziarniniaka grzybiastego) i innych nowotworów złośliwych (zwłaszcza skóry) oraz ciężkich zakażeń oportunistycznych. Monitorowanie pacjentów powinno obejmować czujność zarówno względem nowotworów złośliwych skóry, jak i ziarniniaka grzybiastego. Należy ściśle monitorować pacjentów podczas leczenia, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna; należy zakończyć leczenie w przypadku podejrzenia ryzyka

▶ Zgłaszano przypadki napadów drgawkowych, w tym stanu padaczkowego. Zaleca się czujną obserwację pod kątem napadów drgawkowych, zwłaszcza u pacjentów z chorobami współistniejącymi bądź występowaniem padaczki w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym.

▶ Należy monitorować dzieci i młodzież pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji i lęku.

▶ Należy corocznie dokonywać powtórnej oceny korzyści z leczenia produktem leczniczym FENOXA względem ryzyka u każdego pacjenta, w szczególności u dzieci i młodzieży.

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





◆ Po przerwaniu leczenia

• Powtórzyć procedurę monitorowania jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia,
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia,
- ponad 2 tygodnie po pierwszym miesiącu leczenia.

• Zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia do 2 miesięcy po przerwaniu leczenia.

• Zalecić pacjentom czujną obserwację pod kątem przedmiotowych objawów zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu oraz PML.

• Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia ze względu na poważne zagrożenia dla płodu związane ze stosowaniem produktu leczniczego FENOXA.

• Doradzić kobietom przerwanie leczenia produktem leczniczym FENOXA z powodu planowanej ciąży i poinformować je, że aktywność choroby może nawrócić.

• Zaleca się zachowanie czujności względem możliwości wystąpienia ciężkiego nasilenia aktywności choroby po przerwaniu leczenia.

- W przypadku ciężkiego nasilenia aktywności choroby należy rozpocząć odpowiednie leczenie, zgodnie z wymaganiami.

◆ Podsumowanie zaleceń odnoszących się do dzieci i młodzieży

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

*U dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 10 lat) zatwierdzona dawka produktu leczniczego FENOXA to 0,25 mg raz na dobę u pacjentów ważących ≤ 40 kg.



Podsumowanie zaleceń

Fenoxa (Fingolimod). **Skład i postać:** Każda kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (Fingolimodum) (w postaci fingolimodu chlorowodoru). Kapsułka żelatynowa, twarda wielkość 16 mm (rozmiar 3), z białym nieprzezroczystym korpusiem i żółtym nieprzezroczystym wcięciem. **Wskazania:** Produkt leczniczy Fenoxa jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych: pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących nieprawidłowy, w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających zmniejszeniu po podaniu gadołinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2, zaleźnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Dawkowanie. U dorosłych, zalecana dawka produktu leczniczego Fenoxa to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych), zalecana dawka zależy od masy ciała. Dzieci i młodzieży o masie ciała <40 kg: jedna kapsułka 0,25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Inne produkty lecznicze zawierające fingolimod o mniejszej mocy (w postaci kapsulek 0,25 mg) są wprowadzone do obrotu przez inne firmy farmaceutyczne. Dzieci i młodzieży o masie ciała >40 kg: jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Dzieci i młodzieży rozpoczynający leczenie od kapsulek 0,25 mg, a następnie osiągnęły stabilną masę ciała powyżej 40 kg powinni przejść na leczenie kapsułkami 0,5 mg. Po zmianie dawki dobowej z 0,25 mg na 0,5 mg fingolimodu zaleca się powtórzenie takiego samego monitorowania po podaniu pierwszej dawki, jak w przypadku rozpoczęcia leczenia. Zaleca się także samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na: 1 dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia; ponad 7 dni w 3 i 4. tygodniu leczenia; ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia. Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony powyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę. Szczególnie grupy pacjentów. Pacjenci w podeszłym wieku. Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Fenoxa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Zaburzenia czynności nerek. Fingolimod nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w badaniach rejestracyjnych u pacjentów w stwardnieniu rozsianym. Na podstawie badań klinicznych nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego. Zaburzenia czynności wątroby. Produktu leczniczego Fenoxa nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie. Dzieci i młodzieży. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fingolimodu u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Dane nie są dostępne. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku pomiędzy 10 a 12 lat. Sposób podawania. Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego. Produktu leczniczego Fenoxa można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułki należy zawsze połykać w całości, bez ich otwierania. **Przeciwwskazania:** Zespół niedoboru odporności. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (w tym także osoby obecnie przyjmujące lek immunosupresyjny lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia). Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica). Aktywne złośliwe choroby nowotworowe. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiła senność, niestabilny rytm serca, zaburzenia rytmu serca, udar, przebiegające ataki migotania przedsieniowego, udar, udar niedokrwienny mózgu, udar niedokrwienny serca (wymagające leczenia szpitalnego) lub niewydolność serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia lub klas III. Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie korzystają z rozrusznika serca. Pacjenci z wyjściowym odstępem QTc >500 msec. Podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestujących skutecznej antykoncepcji. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Bradycardia. Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fenoxa powoduje zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemieszającego, samonie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego. Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w ciągu godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w ciągu 6 godzin. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w kolejnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle słabnie w ciągu następnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania celu częstość akcji serca średnio wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Jednakże u pojedynczych pacjentów częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były zazwyczaj przemieszające i przebiegały bezobjawowo; zwykle nie wymagały leczenia i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszenie częstości akcji serca może być korygowane postępowaniem (co najmniej zatrzymanie przez przelotowe podanie atropiny lub izoprenaliny). U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Fenoxa. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z codziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą bandy EKG w tym 6-godzinny okres. Zaleca się zachowanie takich samych środków ostrożności, jak po podaniu pierwszej dawki, gdy pacjenci zmieniają leczenie z dawki dobowej 0,25 mg na 0,5 mg fingolimodu. Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradycardią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeśli podczas monitorowania po podaniu pierwszej dawki pacjent będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić pacjenta do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszego monitorowania, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego Fenoxa. Jeśli po 6 godzinach częstości akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstości akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę u pacjentów w wieku <55 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych lub <60 uderzeń na minutę u dzieci w wieku od 10 do mniej niż 12 lat lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, lub jeśli odstęp QTc wynosi >500 msec, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymanie pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakikolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacja pacjenta do następnego dnia). Po wznowieniu leczenia fingolimodem mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Fenoxa. Zaleca się także samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane. U dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki inwersji zalkamka T. Jeśli wystąpi inwersja zalkamka T, lekarz powinien sprawdzić, czy nie towarzyszą jej przedmiotowe lub podmiotowe objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaleca się konsultację kardiologiczną. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca lub istotnej bradykardii produkt leczniczy Fenoxa nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem zatokowo-przedsionkowym, występującą w wywiadzie objawową bradykardią, nawracającymi omdleniami lub zatrzymaniem akcji serca u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc >470 msec (dorośli mężczyźni), QTc >460 msec (dzieci i młodzież płci żeńskiej) lub >450 msec (dorośli mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci żeńskiej)), niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym. U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Fenoxa należy rozważyć tylko, jeśli przewidziane korzyści przewyższają możliwe ryzyko, a przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta. Podczas rozpoczynania leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia. Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia (np. chinidyna, diporiamid), lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków torsades de pointes u pacjentów z bradykardią. Doświadczenie ze stosowaniem fingolimodu jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie lek beta-adrenergiczny, inhibitory kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. wabradyna, digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczęcie leczenia fingolimodem również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca, jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii bloku serca. Z uwagi na możliwe działania leku na serce, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fenoxa u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje. U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Fenoxa należy rozważyć tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fenoxa, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Fenoxa. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki produktu leczniczego Fenoxa. Odstęp QT. W badaniu dotychczasowy wpływ dawek 1,25 mg lub 2,5 mg fingolimodu w stanie stacjonarym na odstęp QT, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QTc, z górną granicą 90% CI <13,0 ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QTcI. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchylenia w QTd, bądź to pacjenci z bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w stwardnieniu rozsianym, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych. Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemię lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT. Działania immunosupresyjnego i zmniejszenia odporności immunosupresyjnego. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fenoxa u pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi, które mogą być śmiertelne oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W przypadku podejrzenia ryzyka, zwłaszcza

Podsumowanie zaleceń

rozważyć zakończenie leczenia na podstawie oceny lekarza dokonywanej w każdym indywidualnym przypadku. Zakażenia. Główny efekt farmakodynamiczny fingolimodu polega na zaleźnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fenoxa, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) lub po przerwanu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3, a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzenia, bezwzględna liczba limfocytów <0,2 x10⁹/l, powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u pacjentów z całkowitą liczbą limfocytów <0,2 x10⁹/l. Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fenoxa należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Działanie produktu leczniczego Fenoxa na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Fenoxa należy stosować skuteczne metody diagnostowania i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Podczas opisu stanu pacjenta z podejrzeniem zakażenia, które może być ciężkie, należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń. Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia produktem leczniczym Fenoxa. Należy wstrzymać wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Fenoxa, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią. Eliminacja fingolimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia może trwać do dwóch miesięcy, w związku z czym ostrożność względem wystąpienia objawów zakażenia należy zachować do końca tego okresu. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia. Zakażenie wirusem herpes. Po zastosowaniu fingolimodu w dowolnym momencie leczenia występowały poważne, zagrażające życiu, a czasami śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon i mózgu należy zakończyć podawanie fingolimodu i zastosować leczenie odpowiednie dla danego zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy dokonać oceny odpowiedni pacjentów na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachową personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpasica (VZV-*var.* varicella zoster virus). U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie fingolimodem 1 miesiąc po szczepieniu. Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego), niekiedy śmiertelnego, występujące po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest niezany. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. bólem głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielodyscyplinarną (tj. udziałem specjalistów z zakresu chorób zakaźnych). Postępowanie wielodyscyplinarne, w tym wdrożenie zabiegów radioterapeutycznych, zostało ocenione jako skuteczne w leczeniu kryptokokowego zapalenia opon mózgowych w wieloosiskowej leukoencefalopatii (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywołanym przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), mogący powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab. Mimo, iż szacunkowe ryzyko wydaje się wzrastać wraz z narastającą w czasie ekspozycją na fingolimod, dokładny związek z czasem trwania leczenia jest niezany. Inne przypadki PML wystąpiły u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem i w takim przypadku związek z PML jest znany. PML może wystąpić wyłącznie przy obecności zakażenia JCV. Wykonując badania na obecność JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu limfopenii na dokładność badań na obecność przeciwciał przeciwko JCV u pacjentów leczonych fingolimodem. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy uzyskać wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonanego w ciągu ostatnich 3 miesięcy), dla późniejszego porównania. Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne przed wystąpieniem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML. MRI może być częścią wzmożonego monitorowania u pacjentów uznanych za osoby podlegające zwiększonemu ryzyku PML. U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano przypadki bezobjawowej PML rozpoznanej na podstawie obrazu MRI i dodatkiego wyniku badania w kierunku mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA JCV. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykluczenia PML. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego zależnego od HPV było zgłaszane podczas leczenia fingolimodem w okresie po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące szczepienia. Zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, w tym wykonanie rozmazu szyjkowego, zgodnie ze standardami postępowania. Obrzęk płamki. Obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg, przy czym występował on głównie w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki. Pacjenci z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą podlegają zwiększonemu ryzyku obrzęku płamki. Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem krwi i współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by pacjenci ze stwierdzonym nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą i zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania fingolimodu. Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia u pacjentów z obrzękiem płamki. Zaleca się przerwanie leczenia fingolimodem, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia po ustąpieniu obrzęku płamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta. Uszkodzenie wątroby. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). Zgłaszano także przypadki ostrej niewydolności wątroby wymagające przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotne uszkodzenie wątroby. Objawy uszkodzenia wątroby obejmujące znacznie zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w surowicy i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej występowały już po dziesięciu dniach od podania pierwszej dawki i były także zgłaszane po długotrwałym stosowaniu. W badaniach klinicznych u 8,0% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z 2,1% pacjentów z grupy placebo. Zwiększenie aktywności transaminaz stanowiące 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych pacjentów po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności transaminaz odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwanu leczenia fingolimodem. Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów produkt leczniczy Fenoxa nie powinien być stosowany. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby aż do jego ustąpienia. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy należy kontrolować w 1, 3, 6, 9 i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fenoxa. W przypadku braku objawów klinicznych, jeśli aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności GGN bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby. Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i towarzyszą jej jakiegokolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Fenoxa. Należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby. Jeśli stężenia w surowicy porówna do wartości prawidłowych (w tym w sytuacji odkrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby), leczenie produktem Fenoxa można wznowić po dokonaniu uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta. W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomą przyczyną, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy niezwłocznie skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny i przerwać leczenie, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby. Leczenia nie należy wznowiać o ile nie ustalono innej możliwej etiologii przedmiotowych i podmiotowych objawów uszkodzenia wątroby. Mimo braku dowodów świadczących o tym, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania fingolimodu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Fenoxa u pacjentów ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie. Wpływ na ciśnienie krwi. Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków były wykluczeni z badań klinicznych prowadzących przed wprowadzeniem fingolimodu do obrotu i u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia produktem leczniczym Fenoxa. W badaniach klinicznych z 5M u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano odnotowanie zwiększenia ciśnienia skurczowego o około 1 mmHg, zwiększenie to było pierwszym odnotowywanym po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania fingolimodu. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie tętnicze jako działanie niepożądane zgłaszano u 6,5% pacjentów stosujących fingolimod 0,5 mg oraz u 3,3%

pacjentów przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia. Działania na układ oddechowy. Podczas leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV1) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węglą (DLCO). Zmiany te obserwowano począwszy od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Fenoxa u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, z wzmocnieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zespół odwracalnej tyjnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu fingolimodu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tyjnej encefalopatii (PRES). Do zgłaszanych objawów należały: silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwiotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tyjnej encefalopatii (PRES), leczenie produktem leczniczym Fenoxa należy przerwać. Wczesniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulatorami. Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu u pacjentów zmieniających leczenie z teriflunomidem, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie produktem leczniczym Fenoxa. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Fenoxa należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reakcji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fenoxa zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytotopenii). Leczenie produktem leczniczym Fenoxa może być na ogół rozpoczynać bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru. U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fenoxa należy zachować odpowiedni okres oczyszczania organizmu z leku, w czasie którego wyniki badania krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia. Z uwagi na długi okres półtrwania natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Teriflunomid jest również wolno usuwany z osocza. Jeśli nie stosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klinisn teriflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teriflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teriflunomidu na leczenie produktem leczniczym Fenoxa. Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Fenoxa po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego pacjenta. Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu. Jednocześnie podawanie z silnymi lekami indukującymi CYP450. Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z zieleni dziaćielowa. Nowotwory złośliwe. Nowotwory złośliwe skóry. U pacjentów otrzymujących fingolimod zgłaszano występowania raka podstawnokomorowego (ang. basal cell carcinoma, BCC) i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomorowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla. Zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczęcia leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy, biorąc pod uwagę okres kliniczny. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, pacjenta należy skierować do lekarza dermatologa. Z uwagi na ryzyko wystąpienia zmian skórnych, u pacjentów otrzymujących fingolimod, zaleca się unikanie słonecznej ekspozycji na światło słoneczne i stosowanie odpowiedniej ochrony skórnej. Pacjenci powinni otrzymywać jednoczesnie fototerapię promieniowaniem UV-B lub fototerapię PUVA. Chłoniaki. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano przypadki chłoniaka. Zgłaszane przypadki miały niejednorodny charakter, w większości były to chłoniaki niezmarznię, w tym chłoniak z komórek B i chłoniak z komórek T. Odnotowano przypadki skórnoego chłoniaka z komórek T (ziarninaki grzybiasty). Obserwowano także śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). U pacjentów z podejrzeniem chłoniaka należy zakończyć leczenie produktem Fenoxa. Kobiety w wieku rozrodczym. Ze względu na ryzyko dla płodu fingolimod jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skuteczną antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia, kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążyowego i musi być stosowane skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Zmiany guzopodobne. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zmian guzopodobnych w przebiegu rzutu MS. W ciężkich rzutach należy wykonać badanie MRI, aby wykłuczyc występowanie zmian guzopodobnych. Lekarz powinien w każdym przypadku rozważyć odstawienie leczenia, uwzględniając indywidualne korzyści i ryzyko związane z leczeniem. Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) po zakończeniu leczenia fingolimodem. Po dopuszczeniu fingolimodu do obrotu u niektórych pacjentów, przeżywających leczenie fingolimodem obserwowano zadko nawrót aktywności choroby. Efekt ten był na ogół obserwowany w ciągu 12 tygodni po przerwaniu leczenia fingolimodem, ale zgłaszano go także w okresie do 24 tygodni po zakończeniu leczenia fingolimodem. Z tego względu wskazana jest ostrożność podczas przerwania leczenia fingolimodem. Jeśli zakończenie leczenia fingolimodem uznaje się za konieczne, należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu zdrowia pacjenta, a pacjentów należy monitorować w celu wykrycia istotnych objawów podmiotowych i przedmiotowych i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. Przerwanie leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Fenoxa, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu. U większości pacjentów liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia, chociaż pełna regeneracja może u niektórych pacjentów trwać znacznie dłużej. Rozpocznienie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Fenoxa może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności. Należy również zachować ostrożność przy przerwaniu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia. W razie konieczności przerwania leczenia produktem Fenoxa, należy w tym czasie monitorować stan pacjentów pod kątem wystąpienia objawów właściwych dla efektu z odbicia. Wpływ na wyniki badań serologicznych. Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redukcji w światło słoneczne i stosowanie odpowiedniej ochrony skórnej, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fenoxa. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednokąrstych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów. Dzieci i młodzież. Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest podobny, jak u pacjentów dorosłych i zalegano ostrzeżenia i środki ostrożności stosowane u pacjentów dorosłych mają zastosowanie również do dzieci i młodzieży. W szczególności należy wziąć pod uwagę następujące kwestie: przepisując produkt leczniczy Fenoxa dzieciom i młodzieży: Należy zachować ścisłą ostrożność po podaniu pierwszej dawki. Takie same środki ostrożności, jak po podaniu pierwszej dawki są zalecane, gdy pacjenci zmieniają dawkę dobową z 0,25 mg na 0,5 mg fingolimodu. W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych, lęku, obniżonego nastroju i depresji były zgłaszane z większą częstością u pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem beta-1a. Należy zachować ostrożność w tym podgrupie pacjentów. U dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem notowano pojedyncze, łagodne zwiększenia stężenia bilirubiny. Zaleca się, by u dzieci i młodzieży ukończono wszystkie szczepienia zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fenoxa. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku 10-12 lat, o masie ciała poniżej 40 kg lub w stadium < 2 w skali Tanner'a. Konieczne jest zachowanie ostrożności w tych podgrupach pacjentów ze względu na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną z badania klinicznego. Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest są dostępne. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (występowanie ≥10% podczas stosowania dawki 0,5 mg to ból głowy (24,5%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (15,2%), biegunka (12,6%), kaszel (12,3%), grypa (11,4%), zapalenie zatok (10,9%) i ból pleców (10,0%). Lista działań niepożądanych. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i wynikające z dowodów ze względu na dopuszczenie do obrotu pochodziły zarówno ze zgłoszeń spontanicznych jak i z danych literaturowych. Częstość ich występowania przedstawiono według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/100); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/10 000) oraz (<1/10 000 do <1/1 000 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: bardzo często – grypa, zapalenie zatok; często: zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież, niezbyt często – zapalenie płuc; częstość nieznaną – zapalenie płuc, częstość nieznana – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)***, zakażenia kryptokokowe***. Nowotwory głowy, szyi i kończyny: często – zapalenie skóry; częstość nieznana – rak podstawnokomorowy; niezbyt często – czerniak złośliwy****, rzadko – chłoniak****, rak kolczystokomorowy****, bardzo rzadko – mięsaka Kaposiego****, częstość nieznaną – rak z komórek Merkla***. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: często – limfopenia, leukopenia; niezbyt często – matopłytkowość; częstość nieznaną – autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna***, obrzęki obwodowe***. Zaburzenia układu immunologicznego: częstość nieznaną – reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po rozpoczęciu leczenia***. Zaburzenia psychiczne: często – depresja; niezbyt często – obniżenie nastroju. Zaburzenia układu nerwowego: bardzo często – ból głowy; często – zawroty głowy, migrena; niezbyt często – drgawki; rzadko – zespół odwracalnej tyjnej encefalopatii (PRES)**; częstość nieznaną – ciężkie zaostrenie choroby po zakończeniu leczenia fingolimodem***. Zaburzenia oka: często – nieostre widzenie; niezbyt często – obrzęk płamki. Zaburzenia serca: często – bradykardia, bledk przedsiolkowo-komorowy; bardzo rzadko – inwersja zaleńka T***. Zaburzenia naczyniowe: często – nadciśnienie. Zaburzenia układu oddechowego, układu pierwsjowej i śródpiersia: bardzo często – kaszel; często – duszność. Zaburzenia żołądka i jelit: bardzo często – biegunka; niezbyt często – nudności****. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: częstość nieznaną – ostra niewydolność wątroby***. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: często – wyprysk, łysienie, świąd. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bardzo często – ból pleców; często – ból mięśni, ból stawów. Zaburzenia ogólnego i stanu w miejscu podania: często – osłabienie. Badania diagnostyczne: bardzo często – zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginowej (AST)); często – zmniejszenie masy ciała****, zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko limfocytom we krwi; częstość nieznaną – zmniejszenie liczby neutrofilii. * Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o dane naukowe z badań klinicznych. ** PML i zakażenia kryptokokowe. *** PML i zakażenia kryptokokowe w tym przypadku) kryptokokowe zapalenia opon mózgowych) zgłaszano po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu. **** Działania niepożądane fingolimodu pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa. **** Kategorie częstości i ocena ryzyka zostały ustalone na podstawie szacunkowej ekspozycji ponad 24 000 pacjentów na

fingolimod w dawce 0,5 mg we wszystkich badaniach klinicznych. Opis wybranych działań niepożądanych. Zakażenia. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym całkowita częstość zakażeń (65,1%) po podaniu dawki 0,5 mg była podobna jak po podaniu placebo. Jednak u pacjentów leczonych fingolimodem częściej występowały zakażenia dolnych dróg oddechowych, głównie zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc oraz w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami. Donosono o występowaniu przypadków rozsianych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano przypadki zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, np. wirusami (np. wirusem opryszczki wirusowej i półpasica [VZV], wirusem JC [Johna Cunninghama] wywołującym postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, wirusem opryszczki dziaćielowej [HSV1], gryzami (np. kryptokokami, w tym kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych) lub bakteriami (np. atypowymi mykobakteriami), z których część była śmiertelna. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego zależnego od HPV było zgłaszane podczas leczenia fingolimodem w okresie po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące szczepienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, w tym wykonanie rozmazu szyjkowego, zgodnie ze standardami postępowania. Obrzęk płamki. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym obrzęk płamki występował u 0,5% pacjentów leczonych zalecanymi dawkami 0,5 mg oraz u 1,1% pacjentów leczonych większą dawką 1,25 mg fingolimodu. Większość tych przypadków miała miejsce w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy pacjenci zgłaszali także objawy jak nieostre widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych pacjentów obrzęk płamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk płamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samistnie po przerwaniu leczenia fingolimodem. Nie oceniano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia. Częstość występowania obrzęku płamki jest zwiększona u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (17% u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka w porównaniu do 0,6% bez takiego wywiadu). Stosowanie fingolimodu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i cukrzycą, chorobą związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki nie było badane. W badaniach klinicznych dotyczących przeszczepów nerek, do których włączono pacjentów z cukrzycą, leczenie fingolimodem w dawce 2,5 mg i 5 mg spowodowało 2-krotne zwiększenie częstości występowania obrzęku płamki. Bradykardia. Rozpoczęcie leczenia fingolimodu powoduje zmniejszającą się powoli częstość akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwowano w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia i oznaczało ono zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 12-13 uderzeń na minutę po podaniu fingolimodu w dawce 0,5 mg. U pacjentów stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę u osób dorosłych i poniżej 50 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w ciągu miesiąca przewlekłego leczenia. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych pacjentów występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i (lub) kołatania serca, które ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym wykryto blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w EKG) po rozpoczęciu leczenia u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży. W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych wystąpił on u 4,7% pacjentów przyjmujących fingolimod 0,5 mg, u 2,8% pacjentów przyjmujących domięśniowo interferon beta-1a oraz u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia wykryto w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia fingolimodu. Częstość występowania, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas sześciogodzinnej obserwacji pacjenta od podania pierwszej dawki fingolimodu. Stan pacjenta samistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo, iż większość pacjentów nie wymagała interwencji medycznej, jeden pacjent leczony fingolimodem w dawce 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz II drugiego stopnia. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu obserwowano pojedyncze zdarzenia występujące z opóźnieniem w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, w tym przemijającą astosję i zgón z niewyjaśnionej przyczyny. Ocena tych przypadków była utrudniona z powodu jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych i (lub) choroby współistniejącej. Związek tych zdarzeń z fingolimodem jest niepewny. Ciśnienie krwi. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym stosowanie fingolimodu w dawce 0,5 mg było związane ze średnim zwiększeniem o około 3 mmHg skurczowego ciśnienia krwi oraz o około 1 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowanym około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Wzrost ten utrzymywał się w miarę kontynuowania terapii. Nadciśnienie tętnicze zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia fingolimodu. Czynność wątroby. U pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym u 8,0% oraz u 1,8% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg wystąpiło bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi odpowiednio o ≥3x GGN (górna granica normy) i ≥5x GGN. U niektórych pacjentów ponowne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi, potwierdzając istnienie związku z produktem leczniczym. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy powróciła do normy w ciągu około 2 miesięcy po odstawieniu fingolimodu. U niewielkiej liczby pacjentów (N=10 przy dawce 1,25 mg, N=2 przy dawce 0,5 mg) ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) ≥5x GGN, którzy kontynuowali leczenie fingolimodem, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach. Zaburzenia układu nerwowego. W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 lub 5,0 mg), w tym udary niedokrwienne i krwiotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ang. acute disseminated encephalomyelitis, ADEM). Zdarzenia drgawkowe, w tym stanu padaczkowego były zgłaszane po zastosowaniu fingolimodu w badaniach klinicznych oraz u wprowadzonymi do obrotu. Zaburzenia naczyniowe. Rzadkie przypadki zarostowej choroby tętnic obwodowych występowały u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 mg). Układ oddechowy. Podczas leczenia fingolimodem, począwszy od 1. miesiąca obserwowano nieznaną, zależną od dawki zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej (ang. forced expiratory volume, FEV1) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węglą (ang. diffusion capacity for carbon monoxide, DLCO), które następnie ulegały stabilizacji. W 24. miesiącu, procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV1 względem wartości wyjściowych wynosiło 2,7% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zatarła się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DLCO w miesiącu 24. wyniosło 3,3% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 2,7% dla placebo. Chłoniaki. Obserwowano przypadki różnych typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). Częstość występowania chłoniaków niezmarznięcz (z komórek B T) po zastosowaniu fingolimodu była większa w badaniach klinicznych niż spodziewana w populacji ogólnej. Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano także pewne przypadki chłoniaków z komórek T, w tym chłoniaki skórne z limfocytów T (ziarninaki grzybiasty). Zespół hemofagocytyarny. U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytyarnego zakończone zgonem w przebiegu zakażeń. Zespół hemofagocytyarny to rzadka choroba, opisywana w związku z zakażeniami oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi. Dzieci i młodzieży. W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do mniej niż 18 lat) otrzymujących fingolimod w dawce 0,25 lub 0,5 mg na dobę był na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów dorosłych. W badaniu tym jednak obserwowano więcej zaburzeń neurologicznych i psychicznych. Należy zachować ostrożność w tej podgrupie pacjentów z uwagi na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną z badania klinicznego. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych zgłaszano u 5,6% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wiadomo, że w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym depresja i lęk występują z większą częstością. Depresję i lęk zgłaszano także u dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem. U pacjentów stosujących fingolimod odnotowano łagodne, pojedyncze przypadki zwiększenia stężenia bilirubiny. Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 41 301, faks: + 48 22 49 41 303, Strona internetowa: https://smz.zdrowie.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 26226 wydanę przez MZ. Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania - Rzp. ChPL: 2021.12.22.

*Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10 000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych.

**PML i zakażenia kryptokokowe, w tym przypadku) kryptokokowe zapalenia opon mózgowych) zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu.

***Działania niepożądane leku pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa.

****Kategoria częstości i ocena ryzyka zostały ustalone na podstawie szacunkowej ekspozycji ponad 24 000 pacjentów na fingolimod w dawce 0,5 mg we wszystkich badaniach klinicznych. Zgodnie z Aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produkt leczniczy dostępny w ramach programu lekowego LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANIEGO PO NIEPODWOZNIENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANIEGO LUB PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANIEGO (ICD-10 G 35).

 **FENOXA**
Fingolimod



 **polpharma**