

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera chlorowoderek fingolimodu w ilości równoważnej 0,5 mg fingolimodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Jasnożółta nieprzezroczysta / biała nieprzezroczysta żelatynowa kapsułka twarda w rozmiarze „3” z nadrukiem czarnym tuszem „FO 0.5 mg” na części zewnętrznej zawierająca biały lub białawy proszek

Długość każdej kapsułki wynosi około 15,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fingolimod Accord 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 (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu oczyszczania organizmu z produktu leczniczego, patrz punkty 4.4 i 5.1).
- lub
- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Dawkowanie

U dorosłych, zalecana dawka produktu leczniczego Fingolimod Accord to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę.

U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych), zalecana dawka zależy od masy ciała:

- Dzieci i młodzież o masie ciała ≤ 40 kg: jedna kapsułka 0,25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.
- Dzieci i młodzież o masie ciała > 40 kg: jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

Dzieci i młodzież rozpoczynający leczenie od kapsułek 0,25 mg, a następnie osiągający 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 zaleca się powtórzenie takiego samego monitorowania po podaniu pierwszej dawki, jak w przypadku rozpoczęcia leczenia.

Produkt leczniczy Fingolimod Accord nie jest dostępny w postaci kapsułki o mocy 0,25 mg. Przy takim dawkowaniu należy zastosować inne, dostępne w obrocie, produkty lecznicze zawierające fingolimod.

Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

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

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Fingolimod nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w badaniach rejestracyjnych u pacjentów w stwardnieniu rozsianym. Na podstawie klinicznych badań farmakologii klinicznej nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego.

Zaburzenia czynności wątroby

Leku Fingolimod Accord nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

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 (patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest stosowany doustnie.

Produkt leczniczy Fingolimod Accord można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

Kapsułki należy zawsze połykać w całości, bez ich otwierania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Zespół niedoboru odporności

- Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (w tym także osoby obecnie przyjmujące leki immunosupresyjne lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia)
- Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica).
- Aktywne złośliwe choroby nowotworowe
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh)
- Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar/przejęciowy atak niedokrwienności, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca (wymagające leczenia szpitalnego) lub niewydolność serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) (patrz punkt 4.4)
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub klasy III (patrz punkt 4.4)
- Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie korzystają z rozrusznika serca (patrz punkt 4.4)
- Pacjenci z wyjściowym odstępem QTc ≥ 500 msec (patrz punkt 4.4)
- Podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.4 i 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w ciągu godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w ciągu 6 godzin. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w kolejnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle słabnie w ciągu następnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca średnio wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Jednakże u pojedynczych pacjentów częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były zazwyczaj przemijające i przebiegały bezobjawowo; zwykle nie wymagały leczenia i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszeniu częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu można przeciwdziałać przez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.

U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cegodinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie.

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.

Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradyarytmią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeśli podczas monitorowania po podaniu pierwszej dawki pacjent będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić pacjenta do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszego monitorowania, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord.

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić),

monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę u pacjentów dorosłych, <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 zatrzymując pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją pacjenta do następnego dnia).

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 fingolimodem. Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane (patrz punkt 4.2)

U dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki inwersji załamka T. Jeśli wystąpi inwersja załamka T, lekarz powinien sprawdzić, czy nie towarzyszą jej przedmiotowe lub podmiotowe objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaleca się konsultację kardiologiczną.

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca lub istotnej bradykardii produkt leczniczy Fingolimod Accord nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii, nawracających omdleń lub zatrzymaniem akcji serca lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc >470 msec [dorosłe kobiety], QTc >460 msec [dzieci i młodzież płci żeńskiej] lub >450 msec [dorośli mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej]), niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym (patrz także punkt 4.3). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord należy rozważyć tylko, jeśli przewidywane 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 (patrz także punkt 4.5).

Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antyarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków *torsades de pointes* u pacjentów z bradykardią (patrz punkt 4.3).

Doświadczenie ze stosowaniem fingolimodu jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna, digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia fingolimodem również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca (patrz także punkt 4.8 „Bradyarytmia”), jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje (patrz także punkt 4.5). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord należy rozważyć tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Fingolimod Accord. 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 Fingolimod Accord (patrz także punkt 4.5).

Odstęp QT

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

Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w stwardnieniu rozsianym, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych.

Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstępowanie QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.

Działania immunosupresyjne

Fingolimod ma działanie immunosupresyjne, które sprawia, że pacjenci są podatni na ryzyko zakażenia, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być śmiertelne oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W przypadku podejrzenia ryzyka, należy rozważyć zakończenie leczenia na podstawie oceny lekarza dokonywanej w każdym indywidualnym przypadku (patrz także punkt 4.4 „Zakażenia” i „Nowotwory skóry” oraz punkt 4.8 „Chłoniaki”).

Zakażenia

Główny efekt farmakodynamiczny produktu leczniczego Fingolimod Accord polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3, a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów $< 0,2 \times 10^9/l$, powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u pacjentów z całkowitą liczbą limfocytów $< 0,2 \times 10^9/l$.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.

Działanie produktu leczniczego Fingolimod Accord na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Fingolimod Accord należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Podczas oceny stanu pacjenta z podejrzeniem zakażenia, które może być ciężkie, należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń. Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu.

Należy rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord, 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 produktu leczniczego Fingolimod Accord w dowolnym momencie leczenia występowały poważne, zagrażające życiu, a czasami śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane wirusem opryszczki zwykłej oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Jeśli wystąpi zapalenie mózgu, zapalenie opon lub zapalenie opon i mózgu należy zakończyć podawanie produktu Fingolimod Accord i zastosować leczenie odpowiednie dla danego zakażenia.

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

Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego), niekiedy śmiertelnego, występujące po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany (patrz punkt 4.8). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. bólem głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielodyscyplinarną (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych).

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) (patrz punkt 4.8). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywołanym przez wirus Johna Cunninghama (JCV), mogącym powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab. Mimo, iż szacunkowe ryzyko wydaje się wzrastać wraz z narastającą w czasie ekspozycją na lek, dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany. 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 dodatniego wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA JCV. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie 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 leku do obrotu (patrz punkt 4.8). 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

Obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg, przy czym występował on głównie w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia (patrz punkt 4.8). Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki.

Pacjenci z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą podlegają zwiększonemu ryzyku obrzęku płamki (patrz punkt 4.8). Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego Fingolimod Accord.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia u pacjentów z obrzękiem płamki. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord, 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 wzrost 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 1,9% pacjentów z grupy placebo. Zwiększenie aktywności transaminaz stanowiące 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych pacjentów po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności transaminaz odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem.

Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów produkt leczniczy Fingolimod Accord nie powinien być stosowany (patrz punkt 4.3).

Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia 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 Fingolimod Accord. W przypadku braku objawów klinicznych, jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności GGN bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy należy wdrożyć częstsze monitorowanie, w tym pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej (ALP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i towarzyszy jej jakiegokolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord należy przerwać. 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 Fingolimod Accord można wznowić po dokonaniu uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta.

W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczką i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych 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 wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania fingolimodu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Fingolimod Accord u pacjentów ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fingolimod Accord. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

Wpływ na ciśnienie krwi

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

W badaniach klinicznych z SM u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Zwiększenie to po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% pacjentów

stosujących fingolimod 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia.

Działania na układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV₁) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Fingolimod Accord u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (patrz punkt 4.8).

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

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

Wczesniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu u pacjentów zmieniających leczenie z teriflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie fingolimodem. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Fingolimod Accord, należy uwzględnić jego okres półtrwania w fazie eliminacji i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii).

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

U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord 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 w fazie eliminacji natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2–3 miesięcy. Teriflunomid jest również wolno usuwany z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klirens teriflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teriflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teriflunomidu na leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord.

Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord po leczeniu alemtuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego pacjenta.

Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu.

Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi CYP450

Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca (patrz punkt 4.5).

Nowotwory złośliwe

Nowotwory złośliwe skóry

U pacjentów otrzymujących fingolimod zgłaszano występowanie raka podstawnokomórkowego (BCC) i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczynania leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, pacjenta należy skierować do lekarza dermatologa.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, pacjentów leczonych fingolimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

Chłoniaki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki chłoniaka (patrz punkt 4.8). Zgłaszane przypadki miały niejednorodny charakter, w większości były to chłoniaki nieziarnicze, w tym chłoniak z komórek B i chłoniak z komórek T. Odnotowano przypadki skórniego chłoniaka z komórek T (ziarniniak grzybiasty). Obserwowano także śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). U pacjentów z podejrzeniem chłoniaka należy zakończyć leczenie.

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na ryzyko dla płodu fingolimod jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia, kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego i muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.6 oraz informacje zawarte w Pakiecie Informacyjnym dla Lekarza).

Zmiany guzopodobne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zmian guzopodobnych w przebiegu rzutu SM. W ciężkich rzutach należy wykonać badanie MRI, aby wykluczyć występowanie zmian guzopodobnych. Lekarz powinien w każdym przypadku rozważyć przerwanie leczenia, uwzględniając indywidualne korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) po zakończeniu leczenia fingolimodem

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Efekt ten był na ogół obserwowany w ciągu 12 tygodni po przerwaniu leczenia fingolimodem, ale zgłaszano go także w okresie do 24 tygodni po zakończeniu leczenia fingolimodem. Z tego względu wskazana jest ostrożność podczas przerywania leczenia fingolimodem. Jeśli zakończenie leczenia fingolimodem uznaje się za konieczne, należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu chorego, a pacjentów należy monitorować pod kątem istotnych objawów podmiotowych i przedmiotowych i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt „Przerwanie leczenia” poniżej).

Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu (patrz punkt 5.2). U większości pacjentów liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.1), chociaż pełna regeneracja może u niektórych pacjentów trwać znacznie dłużej. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

Należy również zachować ostrożność przy przerywaniu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia (patrz punkt „Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) po zakończeniu leczenia fingolimodem” powyżej). W razie konieczności przerwania leczenia produktem Fingolimod Accord, należy w tym czasie monitorować stan pacjentów pod kątem wystąpienia objawów właściwych dla efektu z odbicia.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest podobny, jak u pacjentów dorosłych i dlatego ostrzeżenia i środki ostrożności stosowane u pacjentów dorosłych mają zastosowanie również do dzieci i młodzieży.

W szczególności należy wziąć pod uwagę następujące kwestie przepisując produkt leczniczy Fingolimod Accord dzieciom i młodzieży:

- Należy zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki (patrz „Bradyarytmia” powyżej). Takie same środki ostrożności, jak po podaniu pierwszej dawki są zalecane, gdy pacjenci zmieniają dawkę dobową z 0,25 mg na 0,5 mg.
- W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych, 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 tej podgrupie pacjentów (patrz „Dzieci i młodzież” w punkcie 4.8).
- U dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem notowano pojedyncze, łagodne wzrosty stężenia bilirubiny.
- Zaleca się, by u dzieci i młodzieży ukończono wszystkie szczepienia zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord (patrz „Zakażenia” wyżej).
- Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku 10-12 lat, o masie ciała poniżej 40 kg lub w stadium < 2 w skali Tannera (patrz punkty 4.8 i 5.1). Konieczne jest zachowanie ostrożności w tych podgrupach pacjentów ze względu na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną z badania klinicznego.
- Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne nie powinny być jednocześnie stosowane ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych produktów leczniczych na układ immunologiczny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas przejścia z długotrwałego leczenia środkami wpływającymi na układ immunologiczny, takimi jak natalizumab, teriflunomid lub mitoksantron (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym jednoczesne leczenie rzutów krótkimi kuracjami kortykosteroidami nie było związane ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń.

Szczepienie

Podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord i do dwóch miesięcy po jego zakończeniu, szczepienia mogą być mniej skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może nieść ze sobą ryzyko wystąpienia zakażeń i dlatego należy unikać tych szczepionek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Substancje wywołujące bradykardię

Fingolimod badano w skojarzeniu z atenololem i diltiazemem. W przypadku stosowania fingolimodu z atenololem w badaniu interakcji u zdrowych ochotników, częstość akcji serca zmniejszyła się dodatkowo o 15% na początku leczenia fingolimodem, natomiast efektu tego nie obserwowano po zastosowaniu diltiazemu. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne lub inne substancje mogące spowalniać częstość akcji serca, takie jak leki antyarytmiczne klasy Ia i III, antagoniści kanału wapniowego (takie jak werapamil czy diltiazem), iwabradyna, digoksyna, antagoniści cholinesterazy lub pilokarpina, ze względu na ich możliwy addycyjny wpływ na częstość akcji serca (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord u tych pacjentów, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca lub odpowiedniego monitorowania pacjenta podczas rozpoczynania terapii, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia, jeśli odstawienie leków zmniejszających częstość akcji serca nie jest możliwe.

Interakcje farmakokinetyczne innych substancji z fingolimodem

Fingolimod jest metabolizowany głównie przez CYP4F2. Inne enzymy, takie jak CYP3A4 mogą również mieć udział w jego metabolizmie, szczególnie w przypadku silnej indukcji CYP3A4. Nie należy spodziewać się, by silne inhibitory białek transportowych miały wpływ na usuwanie fingolimodu. Jednoczesne podawanie fingolimodu z ketokonazolem powodowało 1,7-krotne zwiększenie ekspozycji (AUC) poprzez hamowanie CYP4F2 na fingolimod i fosforan fingolimodu. Należy zachować ostrożność stosując substancje mogące hamować CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak klarytromycyna lub telitromycyna).

Jednoczesne podawanie karbamazepiny w dawce 600 mg dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym oraz pojedynczej dawki 2 mg fingolimodu spowodowało zmniejszenie pola AUC fingolimodu i jego metabolitu o około 40%. Inne silne induktory enzymu CYP3A4, na przykład ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina, efawirenz i ziele dziurawca mogą zmniejszać pole AUC fingolimodu i jego metabolitu przynajmniej w takim samym stopniu. Ponieważ fakt ten może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność leku, jednoczesne podawanie tych substancji należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Leczenie skojarzone z preparatami dziurawca nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne fingolimodu z innymi substancjami

Istnieje małe prawdopodobieństwo, by fingolimod wchodził w interakcje z substancjami usuwanymi głównie za pośrednictwem enzymów CYP450 lub substratów głównych białek transportowych.

Jednoczesne podawanie fingolimodu i cyklosporyny nie powodowało żadnych zmian w ekspozycji na cyklosporynę lub fingolimod. Dlatego nie należy spodziewać się, by fingolimod zmieniał farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie fingolimodu i doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu lub lewonorgestrelu) nie powodowało żadnych zmian w ekspozycji na doustne środki antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny, jednak nie należy spodziewać się, by fingolimod miał wpływ na ekspozycję na te substancje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet

Fingolimod jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.3). Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym wymagany jest negatywny wynik testu ciążyowego, należy również udzielić informacji dotyczących poważnego ryzyka dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord, ponieważ eliminacja fingolimodu z organizmu trwa około 2 miesiące od zakończenia leczenia (patrz punkt 4.4).

Szczególne sposoby postępowania opisane są również w Pakiecie Informacji dla Lekarza. Procedury te muszą być wprowadzone przed przepisaniem fingolimodu pacjentkom oraz w trakcie leczenia.

Przerywając leczenie fingolimodem z powodu planowania ciąży należy uwzględnić możliwy nawrót aktywności choroby (patrz punkt 4.4).

Ciąża

W oparciu o doświadczenie w stosowaniu u ludzi, dane zebrane po wprowadzeniu produktu sugerują, że stosowaniu fingolimodu towarzyszy 2-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych, kiedy produkt stosowany w ciąży w porównaniu z odsetkiem obserwowanym w populacji ogólnej (2-3%; EUROCAT).

Najczęściej zgłaszane wady wrodzone obejmują:

- Wrodzoną chorobę serca, taką jak ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i międzykomorowej, tetralogię Fallota
- Anomalie rozwojowe nerek
- Anomalie rozwojowe układu mięśniowo-szkieletowego

Brak danych dotyczących wpływu fingolimodu na przebieg porodu.

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

W konsekwencji, fingolimod jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Leczenie fingolimodem należy przerwać 2 miesiące przed planowaną ciążą (patrz punkt 4.4). Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia, fingolimod należy odstawić. Należy udzielić pacjentce porady medycznej dotyczącej ryzyka wystąpienia szkodliwego wpływu na płód związanego z leczeniem oraz przeprowadzić badania ultrasonograficzne.

Karmienie piersią

Fingolimod przenika do mleka leczonych zwierząt w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych fingolimodu u niemowląt karmionych piersią, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Fingolimod Accord nie powinny karmić piersią.

Płodność

Dane z badań przedklinicznych nie sugerują, by stosowanie fingolimodu było związane ze zwiększeniem ryzyka osłabienia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fingolimod nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (występowanie $\geq 10\%$) 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%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz wynikające z doświadczenia po dopuszczeniu do obrotu pochodziły zarówno ze zgłoszeń spontanicznych jak i z danych literaturowych. Częstość ich występowania przedstawiono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). 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 pstry
Niezbyt często:	Zapalenie płuc
Częstość nieznana:	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)** Zakażenia kryptokokowe**
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Rak podstawnokomórkowy
Niezbyt często:	Czerniak złośliwy****
Rzadko:	Chłoniak*** Rak kolczystokomórkowy****
Bardzo rzadko:	Mięsak Kaposiego****
Częstość nieznana:	Rak z komórek Merkla***
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Limfopenia Leukopenia
Niezbyt często:	Małopłytkowość
Częstość nieznana:	Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna*** Obrzęki obwodowe***
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczyń ruchowy 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 tylnej encefalopatii (PRES)*
Częstość nieznana:	Ciężkie zaostrzenie choroby po zakończeniu leczenia fingolimodem***
Zaburzenia oka	
Często:	Nieostre widzenie
Niezbyt często:	Obrzęk plamki
Zaburzenia serca	
Często:	Bradykardia Blok przedsionkowo-komorowy
Bardzo rzadko:	Inwersja załamka T***
Zaburzenia naczyńniowe	
Często:	Nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Kaszel
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka
Niezbyt często:	Nudności***
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana:	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 ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Oslabienie
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginianowej (AST))
Często:	Zmniejszenie masy ciała*** Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi
Częstość nieznana:	Zmniejszenie liczby neutrofilii
<p>* Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10 000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych.</p> <p>** PML i zakażenia kryptokokowe (w tym przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych) zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu (patrz punkt 4.4).</p> <p>*** Działania niepożądane leku pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa</p> <p>**** 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.</p>	

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.

Donoszono o występowaniu przypadków rozsianych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg.

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

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 leku do obrotu (patrz punkt 4.4). 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. Większość tych przypadków miała miejsce w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy pacjenci zgłaszali takie objawy jak nieostre widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych pacjentów obrzęk płamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk płamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia. 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 (patrz punkt 4.4) nie było badane. W badaniach klinicznych dotyczących przeszczepów nerek, do których włączono pacjentów z cukrzycą, leczenie fingolimodem w dawce 2,5 mg i 5 mg spowodowało 2-krotne zwiększenie częstości występowania obrzęku płamki.

Bradycardia

Rozpoczęcie leczenia powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwowano w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia i oznaczało ono zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 12–13 uderzeń na minutę po podaniu 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. Bradycardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych pacjentów występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i (lub) kołatania serca, które ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym wykryto blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w EKG) po rozpoczęciu leczenia u 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 u mniej niż 0,2% pacjentów dorosłych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas sześciogodzinnej obserwacji pacjenta od podania pierwszej dawki fingolimodu. Stan pacjentów samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo, iż większość pacjentów nie wymagała interwencji medycznej, jeden pacjent leczony fingolimodem w dawce 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano pojedyncze zdarzenia występujące z opóźnieniem w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, w tym przemijającą asystolię i zgon z niewyjaśnionej przyczyny. Ocena tych przypadków była utrudniona z powodu jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych i (lub) choroby współistniejącej. Związek tych zdarzeń z 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 zgłaszano u 6,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia fingolimodu (patrz także punkt 4.4 „Wpływ na ciśnienie krwi”).

Czynność wątroby

U pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym u 8,0% oraz 1,8% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg wystąpiło bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi odpowiednio o $\geq 3x$ GGN (górną granicę normy) i $\geq 5x$ GGN. U niektórych pacjentów ponowne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych miało miejsce po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z produktem leczniczym. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy powróciła do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia. U niewielkiej liczby pacjentów (N=10 przy dawce 1,25 mg, N=2 przy dawce 0,5 mg) ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) $\geq 5x$ GGN, którzy kontynuowali leczenie fingolimodem, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach (patrz także punkt 4.4 „Czynność wątroby”).

Zaburzenia układu nerwowego

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

Przypadki drgawek, w tym stanu padaczkowego były zgłaszane po zastosowaniu fingolimodu w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku 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 nieznaczne, zależne od dawki zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej (FEV₁ – ang. *forced expiratory volume*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO – ang. *diffusion capacity for carbon monoxide*), 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 (patrz także punkt 4.4. Działania na układ oddechowy).

Chłoniaki

Obserwowano przypadki różnych typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). Częstość występowania chłoniaków nieziarniczych (z komórek B i T) po zastosowaniu fingolimodu była większa w badaniach klinicznych niż spodziewana w populacji ogólnej. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano także pewne przypadki chłoniaków z komórek T, w tym chłoniaki skórne z limfocytów T (ziarniak grzybiasty) (patrz także punkt 4.4. Nowotwory złośliwe).

Zespół hemofagocytarny

U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytarnego zakończone zgonem w przebiegu zakażeń. Zespół hemofagocytarny to rzadka choroba, opisywana w związku z zakażeniami oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi.

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1) profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do mniej niż 18 lat) otrzymujących fingolimod w dawce 0,25 mg lub 0,5 mg na 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 zwiększonego stężenia bilirubiny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

Fingolimod może wywoływać bradykardię podczas rozpoczynania leczenia. Zmniejszenie częstości akcji serca zazwyczaj występuje w ciągu jednej godziny od podania pierwszej dawki i jest największe w ciągu 6 godzin. Ujemny efekt chronotropowy fingolimodu utrzymuje się dłużej niż przez 6 godzin, słabnąc coraz bardziej w kolejnych dniach leczenia (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.4). Donoszono o wolnym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym i pojedynczych przypadkach występowania przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli przedawkowanie jest jednocześnie pierwszym narażeniem na fingolimod, ważne jest, by monitorować stan pacjentów za pomocą ciągłego (w czasie rzeczywistym) badania EKG oraz cogodzinnego pomiaru tętna i ciśnienia krwi, co najmniej przez pierwszych 6 godzin (patrz punkt 4.4).

Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę u osób dorosłych, <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 po 6 godzinach od podania pierwszej dawki wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego stopnia co najmniej II, lub jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 msec, należy przedłużyć monitorowanie co najmniej do następnego dnia, aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego stopnia III w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym do następnego dnia monitorowaniem pacjenta.

Fingolimod nie jest usuwany z organizmu ani poprzez dializę, ani poprzez wymianę osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA27

Mechanizm działania

Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia *in vitro* wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

Działanie farmakodynamiczne

W ciągu 4-6 godzin po podaniu pierwszej dawki 0,5 mg fingolimodu liczba limfocytów zmniejsza się do około 75% wartości wyjściowych we krwi obwodowej. W miarę codziennego dalszego stosowania

liczba limfocytów nadal zmniejsza się w okresie kolejnych dwóch tygodni, osiągając minimalne wartości około 500 komórek/mikrolitr lub około 30% wartości wyjściowych. U około 18% pacjentów minimalną liczbę limfocytów wynoszącą poniżej 200 komórek/mikrolitr odnotowano co najmniej raz. Mała liczba limfocytów utrzymuje się podczas przewlekłego codziennego podawania leku. Większość limfocytów T i B regularnie migruje przez narządy limfatyczne i to właśnie głównie na te komórki działa fingolimod. Około 15-20% limfocytów T posiada fenotyp efektorowych komórek pamięci, istotnych dla obwodowego nadzoru immunologicznego. Ponieważ limfocyty te zazwyczaj nie podlegają krążeniu przez narządy limfatyczne, nie ulegają one wpływowi fingolimodu. Widoczne zwiększenie liczby limfocytów obwodowych występuje w ciągu kilku dni od przerwania leczenia fingolimodem, a normalizacja liczby limfocytów ma miejsce w ciągu jednego do dwóch miesięcy. Przewlekłe podawanie fingolimodu prowadzi do łagodnego zmniejszenia się liczby neutrofilów do około 80% wartości wyjściowych. Fingolimod nie wpływa na liczbę monocytów.

Fingolimod powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego w chwili rozpoczęcia leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca obserwuje się w ciągu 6 godzin od podania dawki, przy czym 70% przypadków ujemnego efektu chronotropowego występuje pierwszego dnia leczenia. W miarę kontynuacji leczenia, w ciągu jednego miesiąca częstość akcji serca wraca do wartości wyjściowych. Zmniejszenie częstości akcji serca wywołane stosowaniem fingolimodu można odwrócić podając pozajelitowo dawki atropiny lub izoprenaliny. Wykazano, że salmeterol w postaci wziewnej ma również niewielkie dodatnie działanie chronotropowe. Podczas rozpoczęcia leczenia fingolimodem zwiększa się liczba przedwczesnych skurczów przedsionkowych, jednak nie dochodzi do zwiększenia częstości migotania/trzepotania przedsionków lub arytmii komorowych bądź ektopii. Leczenie fingolimodem nie jest związane ze zmniejszeniem pojemności minutowej serca. Autonomiczne reakcje serca, w tym dzienne zmiany częstości akcji serca oraz reakcja na wysiłek nie ulegają zmianie pod wpływem leczenia fingolimodem.

S1P4 może częściowo przyczyniać się do występowania tego efektu, jednak nie był to główny receptor odpowiedzialny za deplecję w narządach limfatycznych. Mechanizm działania w bradykardii i zwężeniu naczyń były także analizowane w warunkach *in vitro* u świnek morskich oraz w aorcie i tętnicy wieńcowej wyizolowanej od królika. Stwierdzono, że bradykardia może występować głównie za pośrednictwem aktywacji dokomórkowego prostowniczego kanału potasowego typu IKACH lub dokomórkowego prostowniczego kanału potasowego aktywowanego białkiem G (IKACH/GIRK, ang. inward-rectifying potassium channel / G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel), a zwężenie naczyń wydaje się występować przy udziale kinazy Rho i mechanizmu zależnego od wapnia.

Leczenie pojedynczymi lub wielokrotnymi dawkami 0,5 mg i 1,25 mg fingolimodu w ciągu dwóch tygodni nie jest związane z wykrywalnym zwiększeniem oporu dróg oddechowych mierzonych za pomocą FEV₁ i natężonego przepływu wydechowego (FEF) 25-75. Jednak podanie pojedynczej dawki fingolimodu ≥ 5 mg (10-krotność dawki zalecanej do stosowania) jest związane z występowaniem zależnego od dawki zwiększenia oporu dróg oddechowych. Leczenie wielokrotnymi dawkami 0,5 mg, 1,25 mg lub 5 mg fingolimodu nie wiąże się z zaburzeniami natlenowania lub desaturacją podczas wysiłku, ani ze zwiększeniem reaktywności dróg oddechowych na metacholinę. U pacjentów leczonych fingolimodem występuje prawidłowa odpowiedź rozkurczowa na podanie wziewnych beta-agonistów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność fingolimodu wykazano w dwóch badaniach z zastosowaniem dawek fingolimodu 0,5 mg i 1,25 mg, podawanych raz na dobę dorosłym pacjentom z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS – ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*). Do obu badań włączono dorosłych pacjentów, u których wystąpiły ≥ 2 rzuty w ciągu 2 lat lub ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku. Wynik w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS) wyniósł pomiędzy 0 a 5,5. Trzecie badanie adresowane do tej samej populacji dorosłych pacjentów zostało ukończone po zarejestrowaniu fingolimodu.

Badanie D2301 (FREEDOMS) było 2-letnim, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem 1 272 pacjentów (n=425 w grupie dawki 0,5 mg, 429 w grupie dawki 1,25 mg, 418 w grupie placebo). Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 37 lat, czas trwania choroby 6,7 lat i wynik w skali EDSS 2,0. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 1. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dawką 0,5 mg a 1,25 mg w odniesieniu do żadnego punktu końcowego.

Tabela 1 Badanie D2301 (FREEDOMS): zestawienie najważniejszych wyników

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniczne punkty końcowe		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,18**	0,40
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	70%**	46%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach † Współczynnik ryzyka (95% CI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 24. miesiącu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresja niesprawności definiowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach ** p<0,001, *p<0,05 w porównaniu z placebo Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono w populacji intent to treat. Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny.		

Pacjenci, którzy ukończyli 24-miesięczne badanie główne FREEDOMS mieli możliwość otrzymywania fingolimodu w ramach udziału w badaniu przedłużonym (D2301E1) z zaślepieniem dawkowania leku. Do tego badania włączono w sumie 920 pacjentów (n=331 kontynuowało leczenie dawką 0,5 mg, 289 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 1,25 mg, 155 pacjentów zmieniło leczenie z placebo na dawkę 0,5 mg i 145 pacjentów zmieniło leczenie z placebo na dawkę 1,25 mg). Po 12 miesiącach (miesiąc 36.) w badaniu pozostawało nadal 856 pacjentów (93%). Pomiedzy miesiącem 24. a 36. roczny wskaźnik rzutów (ARR) u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg w badaniu głównym, którzy pozostali na leczeniu dawką 0,5 mg, wyniósł 0,17 (0,21 w badaniu głównym). ARR u pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo na leczenie fingolimodem w dawce 0,5 mg, wyniósł 0,22 (0,42 w badaniu głównym).

Porównywalne wyniki uzyskano w powtórny, 2-letnim, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy kontrolowanym placebo z zastosowaniem fingolimodu u 1 083 pacjentów (n=358 stosowało dawkę 0,5 mg, 370 przyjmowało dawkę 1,25 mg, 355 pacjentów przyjmowało placebo) z RRMS (badanie D2309, FREEDOMS 2). Mediany wartości dla wyjściowych parametrów demograficznych wynosiły: wiek 41 lat, czas trwania choroby 8,9 lat, wynik w skali EDSS 2,5.

Tabela 2 Badanie D2309 (FREEDOMS 2): najważniejsze wyniki

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

Badanie D2302 (TRANSFORMS) było rocznym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanym badaniem III fazy kontrolowanym substancją czynną (interferonem beta-1a), z udziałem 1 280 pacjentów (n=429 w grupie dawki 0,5 mg, 420 w grupie 1,25 mg, 431 w grupie interferonu beta-1a, w dawce 30 µg we wstrzyknięciu domięśniowym raz na tydzień). Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 36 lat, czas trwania choroby 5,9 lat, a wynik w skali EDSS 2,0. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 3. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy dawką 0,5 mg a 1,25 mg w odniesieniu do punktów końcowych badania.

Tabela 3 Badanie D2302 (TRANSFORMS): zestawienie najważniejszych wyników

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

Pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie główne TRANSFORMS mieli możliwość otrzymywania fingolimodu w ramach uczestnictwa w badaniu przedłużonym (D2302E1) z zaślepieniem dawkowania leku. Do tego badania włączono w sumie 1 030 pacjentów, jednak 3 pacjentów z tej grupy nie otrzymało leczenia (n=356 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 0,5 mg, 330 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 1,25 mg, 167 pacjentów zmieniło leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 0,5 mg i 174 pacjentów zmieniło leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 1,25 mg). Po 12 miesiącach (miesiąc 24.) w badaniu nadal uczestniczyło 882 pacjentów (86%). Pomiędzy miesiącem 12. a 24. ARR dla pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg w badaniu głównym, którzy kontynuowali leczenie dawką 0,5 mg, wyniósł 0,20 (0,19 w badaniu głównym). ARR dla pacjentów, którzy zmienili leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 0,5 mg wyniósł 0,33 (0,48 w badaniu głównym).

Zbiorcze wyniki badań D2301 i D2302 wykazały konsekwentne, statystycznie znamienne zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu z terapią odniesienia w podgrupach wyłonionych względem płci, wieku, wcześniej stosowanego leczenia w stwardnieniu rozsianym, aktywności choroby lub wyjściowego stopnia niesprawności.

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

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu podawanego raz na dobę w dawkach 0,25 mg lub 0,5 mg (dobór dawki w oparciu o masę ciała i pomiar ekspozycji) zostały ustalone w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 10 do <18 lat, z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Badanie D2311 (PARADIGMS) było podwójnie ślepe, podwójnie pozorowanym badaniem kontrolowanym aktywnym leczeniem, o elastycznym czasie trwania nieprzekraczającym 24 miesięcy, w którym uczestniczyło 215 pacjentów w wieku od 10 do <18 lat (n=107 leczonych fingolimodem, 108 leczonych interferonem beta-1a w dawce 30 µg we wstrzyknięciach domięśniowych raz na tydzień).

Mediany wartości dotyczących charakterystyki wyjściowej wyniosły: wiek 16 lat, mediana czasu trwania choroby 1,5 roku i wynik EDSS 1,5. Większość pacjentów była w fazie 2 lub wyższej w skali Tannera (94,4%) i ważyła >40 kg (95,3%). Łącznie 180 (84%) pacjentów ukończyło główną fazę badania (n=99 [92,5%] pacjentów leczonych fingolimodem, 81 [75%] pacjentów leczonych interferonem beta-1a). Uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 Badanie D2311 (PARADIGMS): najważniejsze wyniki

	Fingolimod 0,25 mg lub 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Kliniczne punkty końcowe	N=107	N=107 [#]
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,122**	0,675
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	85,7**	38,8
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Roczny wskaźnik liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych	n=106	n=102
Skorygowana średnia	4,393**	9,269
Liczba zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu na jedno badanie, do miesiąca 24.	n=106	n=101
Skorygowana średnia	0,436**	1,282
Roczny wskaźnik atrofii mózgu od stanu wyjściowego do miesiąca 24.	n=96	n=89
Średnia najmniejszych kwadratów	-0,48*	-0,80
#	Jeden pacjent losowo przydzielony do leczenia interferonem beta-1a we wstrzyknięciu domięśniowym nie był w stanie połknąć leku podwójnie pozorowanego i wycofał się z badania. Ten pacjent został wykluczony z pełnej analizowanej grupy i z populacji do oceny bezpieczeństwa.	
*	p<0,05, ** p<0,001, w porównaniu z interferonem beta-1a.	
	Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych zostały przeprowadzone na pełnej analizowanej grupie.	

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane farmakokinetyczne pochodzą od zdrowych dorosłych ochotników, dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Farmakologicznie czynnym metabolitem odpowiedzialnym za skuteczność leku jest fosforan fingolimodu.

Wchłanianie

Fingolimod jest wchłaniany powoli (t_{max} wynosi 12-16 godzin) i w dużym stopniu ($\geq 85\%$). Biodostępność bezwzględna po podaniu doustnym wynosi 93% (95% przedział ufności: 79-111%). Stężenia we krwi w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 1 do 2 miesięcy dawkowania raz na dobę i są one około 10-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Spożycie pokarmu nie powoduje zmian w C_{max} lub ekspozycji (AUC) na fingolimod. C_{max} fosforanu fingolimodu było nieznacznie zmniejszone o 34%, jednak pole AUC pozostawało niezmiennym. Dlatego produkt leczniczy Fingolimod Accord może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Fingolimod podlega znacznej dystrybucji w krwinkach czerwonych, a odsetek ich dystrybucji do komórek krwi wynosi 86%. Fosforan fingolimodu charakteryzuje się mniejszym wychwytem w komórkach krwi, wynoszącym <17%. Fingolimod i fosforan fingolimodu wiążą się w dużym stopniu z białkami (>99%).

Fingolimod w dużym stopniu podlega dystrybucji do tkanek, przy objętości dystrybucji wynoszącej około 1 200±260 litrów. Badanie z udziałem czterech zdrowych ochotników, którym podano pojedynczą dożylną dawkę znakowanego radioaktywnie analogu fingolimodu wykazało, że fingolimod przenika do mózgu. W badaniu z udziałem 13 mężczyzn ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano fingolimod w dawce 0,5 mg/dobę, średnia ilość fingolimodu (i fosforanu fingolimodu) w ejakulacie w stanie stacjonarnym była około 10 000 razy mniejsza niż podana doustna dawka leku (0,5 mg).

Metabolizm

U ludzi fingolimod jest przekształcany w mechanizmie odwracalnej stereoselektywnej fosforylacji do farmakologicznie czynnego (S)-enancjomeru fosforanu fingolimodu. Fingolimod ulega eliminacji w procesie biotransformacji oksydacyjnej katalizowany głównie przez izoenzym CYP4F2 oraz prawdopodobnie przez inne izoenzymy, a następnie podlega rozkładowi do nieaktywnych metabolitów, podobnemu do tego, jaki ma miejsce w przypadku kwasów tłuszczowych. Obserwowano również tworzenie farmakologicznie nieaktywnych, niepolarnych ceramidowych analogów fingolimodu. Główny enzym biorący udział w metabolizmie fingolimodu został częściowo zidentyfikowany i może to być zarówno CYP4F2, jak i CYP3A4.

Po jednokrotnym doustnym podaniu fingolimodu znakowanego [¹⁴C], głównymi składnikami we krwi, związanymi z fingolimodem, ocenianymi na podstawie ich udziału w AUC do 34 dni po podaniu dawki wszystkich składników znakowanych radioaktywnie są: sam fingolimod (23%), fosforan fingolimodu (10%) oraz metabolity nieaktywne (kwas karboksylowy M3 (8%), ceramid M29 (9%) oraz ceramid M30 (7%)).

Eliminacja

Klirens fingolimodu z krwi wynosi 6,3±2,3 l/h, a przeciętny końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) w fazie eliminacji wynosi 6-9 dni. Stężenia fingolimodu i fosforanu fingolimodu zmniejszają się jednocześnie w fazie terminalnej, dając podobne okresy półtrwania dla obu tych substancji.

Po podaniu doustnym około 81% dawki ulega powolnemu wydaleniu z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów. Fingolimod i fosforan fingolimodu nie są wydalane z moczem w postaci niezmienionej, są natomiast głównymi składnikami leku w kale, każdy z nich w ilościach odpowiadających mniej niż 2,5% dawki. Po 34 dniach, możliwe jest odzyskanie 89% podanej dawki.

Liniowość

Stężenie fingolimodu i fosforanu fingolimodu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki po wielokrotnym podawaniu dawki 0,5 mg lub dawki 1,25 mg raz na dobę.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Płeć, grupy etniczne i zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A, B i C wg Child-Pugh) nie obserwowano żadnych zmian w C_{max} fingolimodu, jednak AUC fingolimodu zwiększyło się odpowiednio o 12%, 44% i 103%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) C_{max} fosforanu fingolimodu zmniejszyło się o 22%, a AUC nie ulegało znaczącym zmianom. Farmakokinetyka fosforanu fingolimodu nie była oceniana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pozorny okres półtrwania fingolimodu nie ulega zmianie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest on wydłużony o około 50%.

Fingolimodu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie fingolimodem u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) stężenia fosforanu fingolimodu wzrastają w sposób widocznie proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 0,25 mg do 0,5 mg.

Stężenie fosforanu fingolimodu w stanie stacjonarnym jest o około 25% mniejsze u dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) po codziennym podawaniu dawki 0,25 mg lub 0,5 mg fingolimodu niż stężenie fosforanu fingolimodu u dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg podawanej raz na dobę.

Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 10 lat nie są dostępne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa fingolimodu w badaniach przedklinicznych oceniano u myszy, szczurów, psów i małp. Głównymi narządami docelowymi był układ limfatyczny (limfopenia i zanik tkanki limfoidalnej), płuca (przyrost masy, hipertrofia mięśni gładkich na połączeniu oskrzelowo-pęcherzykowym) oraz serce (ujemny efekt chronotropowy, wzrost ciśnienia krwi, zmiany okołonaczyniowe i zwyrodnienie mięśnia sercowego) u kilku gatunków; naczynia krwionośne (waskulopatia) tylko u szczurów po podaniu dawek 0,15 mg/kg mc. i większych w badaniu trwającym 2 lata, co stanowi około 4-krotność układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę.

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

W badaniach na zwierzętach fingolimod nie miał działania mutagennego ani klastogennego.

Fingolimod nie miał wpływu na liczbę/ruchliwość plemników ani na płodność samców i samic szczura w największej testowanej dawce (10 mg/kg mc.), odpowiadającej około 150-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę.

Fingolimod miał działanie teratogenne u szczurów po podaniu dawek w wysokości 0,1 mg/kg mc. lub większych. Ekspozycja na lek u szczurów po podaniu tej dawki była podobna, jak u pacjentów po podaniu dawki terapeutycznej (0,5 mg). Do najczęstszych wad wrodzonych trzewnych u płodów należał przetrwały pień tętniczy i wada przegrody komorowej. Pełna ocena działania teratogenne u królików nie była możliwa, jednak po podaniu dawek 1,5 mg/kg mc. i większych obserwowano zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu, a po podaniu dawki 5 mg/kg mc. odnotowano zmniejszenie liczby żywych płodów oraz opóźnienia wzrostu płodów. Ekspozycja na lek u królików po podaniu tych dawek była podobna do ekspozycji u pacjentów.

U szczurów przeżycie miotu pokolenia F1 było zmniejszone we wczesnym okresie poporodowym przy zastosowaniu dawek niepowodujących toksycznych działań na matkę. Jednak masa ciała, rozwój, zachowanie i płodność pokolenia F1 nie były zmienione pod wpływem leczenia fingolimodem.

Fingolimod przenikał do mleka leczonych zwierząt w okresie laktacji w stężeniach od 2- do 3-krotnie większych od stężeń oznaczanych w osoczu matki. Fingolimod i jego metabolity przenikały przez łożysko u ciężarnych królików.

Badania na młodych osobnikach zwierząt

Wyniki dwóch badań dotyczących toksyczności przeprowadzonych na młodych osobnikach szczurów wykazały niewielki wpływ na odpowiedź neurobehawioralną, opóźnione dojrzewanie płciowe i osłabioną odpowiedź immunologiczną na powtarzane bodźcowanie hemocyjaniną (ang. keyhole limpet haemocyanin, KLH), które nie zostały uznane za działania niepożądane. Ogółem, związane z leczeniem działania fingolimodu na młode osobniki zwierząt były porównywalne z jego działaniami obserwowanymi u dorosłych osobników szczura, którym podano dawki na podobnym poziomie, z wyjątkiem zmian w mineralnej gęstości kości i zaburzeń neurobehawioralnych (osłabiona reakcja wzdrygnięcia na bodziec akustyczny) obserwowanych po podaniu dawek 1,5 mg/kg mc. i większych młodym osobnikom zwierząt oraz brak przerostu tkanki mięśniowej gładkiej w płucach młodych osobników szczura.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

Skrobia preżelowana
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

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

Tusz

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/aluminium zawierające 7, 28 lub 98 kapsułek twardych

Blistry perforowane z PVC/PVDC/aluminium, podzielne na pojedyncze dawki zawierające 7 x 1, 28 x 1 lub 98 x 1 kapsułka twarda

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1450/001-006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2020 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona
08040 Barcelona, Hiszpania

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Polska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Fingolimod Accord do obrotu w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny (MAH, ang. Marketing Authorisation Holder) musi uzgodnić zawartość i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu z właściwymi władzami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien zapewnić, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Fingolimod Accord znajduje się w obrocie, wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy Fingolimod Accord otrzymają uaktualniony Pakiet z Informacjami dla Lekarza, zawierający następujące elementy:

1. Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL);
2. Wykaz kluczowych informacji dotyczących pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży, przeznaczonych dla lekarzy, które należy uwzględnić przed przepisaniem produktu leczniczego Fingolimod Accord.
3. Przewodnik dla pacjenta/rodzica/opiekuna należy przekazać wszystkim pacjentom, ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom.
4. Kartę przypominającą dla pacjentki dotyczącą ciąży, którą należy przekazać wszystkim pacjentkom, ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom, jeśli dotyczy.

Wykaz kluczowych informacji dla lekarzy

Wykaz kluczowych informacji dla lekarzy powinien zawierać:

- Wymagania dotyczące monitorowania pacjenta podczas rozpoczynania leczenia:
 - Przed podaniem pierwszej dawki
 - Wykonać badanie EKG przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord;
 - Dokonać pomiaru ciśnienia krwi przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord;
 - Wykonać badanie czynności wątroby, w tym aktywność aminotransferaz i bilirubiny przed (w ciągu 6 miesięcy) rozpoczęciem leczenia;
 - U pacjentów z cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie umówić konsultację okulistyczną przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord;
 - Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić negatywny wynik testu ciążowego.
 - Przez 6 godzin od podania pierwszej dawki
 - Monitorować pacjenta przez 6 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii, w tym co godzinę sprawdzać tętno i ciśnienie krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG;
 - Pod koniec 6-godzinnego okresu monitorowania wykonać badanie EKG.
 - >6 do 8 godzin od podania pierwszej dawki
 - Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca osiągnie najmniejszą wartość od podania pierwszej dawki produktu leczniczego, przedłużyć monitorowanie częstości akcji serca o co najmniej 2 godziny lub do chwili ponownego zwiększenia częstości akcji serca.
- Zalecenie dotyczące ponownego rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord po przerwaniu terapii:

Zaleca się takie samo monitorowanie jak podczas podawania pierwszej dawki leku, gdy leczenie jest przerywane na:

 - Jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
 - Ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
 - Ponad 2 tygodnie po co najmniej 1 miesiącu leczenia.

- Zalecenie dotyczące monitorowania pacjenta do następnego dnia po podaniu pierwszej dawki (lub w przypadku, gdy stosują się zalecenia dotyczące monitorowania dla pierwszej dawki leku po wznowieniu leczenia):
 - Należy przedłużyć monitorowanie częstości akcji serca pozostawiając pacjenta w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym, co najmniej do następnego dnia i aż do ustąpienia obserwowanych objawów u pacjentów wymagających interwencji farmakologicznej podczas monitorowania związanego z rozpoczęciem leczenia/wznawianiem leczenia. Powtórzyć monitorowanie zalecane dla pierwszej dawki po podaniu drugiej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord;
 - Należy przedłużyć monitorowanie częstości akcji serca pozostawiając pacjenta w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym, co najmniej do następnego dnia i aż do ustąpienia obserwowanych objawów u pacjentów:
 - Z wszelkimi przypadkami występowania bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia;
 - Jeśli po 6-godzinach:
 - a. Częstość akcji serca <45 uderzeń na minutę, <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;
 - b. Wystąpi nowy przypadek bloku przedsionkowo-komorowego stopnia co najmniej II;
 - c. Odstęp QTc ≥ 500 msec.

- Produkt leczniczy Fingolimod Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z:
 - Znanym zespołem upośledzonej odporności;
 - Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym u pacjentów z obniżoną odpornością (w tym pacjentów obecnie otrzymujących leki immunosupresyjne lub pacjentów z obniżoną odpornością w wyniku wcześniejszych terapii);
 - Ciężkimi, aktywnymi zakażeniami, aktywnymi przewlekłymi zakażeniami (zapaleniem wątroby, gruźlicą);
 - Znanymi czynnymi nowotworami złośliwymi;
 - Ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh);
 - Zawałem mięśnia sercowego (MI), niestabilną dławicą piersiową, udarem/przejściowym atakiem niedokrwinnym (TIA), zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca (wymagającym leczenia szpitalnego) lub niewydolnością serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) występujących w ciągu 6 miesięcy poprzedzających leczenie;
 - Ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub klasy III;
 - 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;
 - Kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji;
 - Nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

- Produkt leczniczy Fingolimod Accord nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z:
 - Blokiem zatokowo-przedsionkowym;
 - Wydłużeniem QTc >470 msec (dorośle kobiety), QTc >460 msec (dzieci i młodzież płci żeńskiej) lub >450 msec (mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej);
 - Wywiadem zatrzymania krążenia;
 - Ciężkim nieleczonym bezdechem sennym;
 - Objawową bradykardią w wywiadzie;
 - Nawracającymi omdleniami w wywiadzie;
 - Niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Jeśli leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord jest brane pod uwagę u tych pacjentów,

spodziewane korzyści muszą przewyższać możliwe ryzyko i należy skonsultować się z kardiologiem, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta, zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia.

- Produkt leczniczy Fingolimod Accord nie jest zalecany do stosowania u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, o których wiadomo, że zmniejszają częstość akcji serca. Jeśli leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord jest brane pod uwagę u tych pacjentów, spodziewane korzyści muszą przewyższać możliwe ryzyko i należy skonsultować się z kardiologiem, aby pacjent mógł przejść na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca lub jeśli taka zmiana nie jest możliwa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta. Zaleca się prowadzenie przynajmniej przedłużonego monitorowania z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia.
- Produkt leczniczy Fingolimod Accord zmniejsza liczbę limfocytów we krwi obwodowej. Należy oznaczyć liczbę limfocytów we krwi obwodowej (morfologia krwi) u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem (w ciągu 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszej terapii) podawania produktu leczniczego Fingolimod Accord i monitorować ją podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord. Leczenie należy przerwać, jeśli potwierdzona liczba limfocytów wyniesie $<0,2 \times 10^9/l$. Wznawiając leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord należy stosować zatwierdzone dawkowanie 0,5 mg raz na dobę (lub 0,25 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych o masie ciała ≤ 40 kg). Inne schematy dawkowania nie zostały zatwierdzone.
- Produkt leczniczy Fingolimod Accord ma działanie immunosupresyjne, które sprawia, że pacjenci są podatni na ryzyko zakażenia, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być śmiertelne oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka (w tym ziarniniaka grzybiastego) i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Nadzór powinien obejmować czujną obserwację pod kątem zarówno nowotworów złośliwych skóry, jak i ziarniniaka grzybiastego. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W przypadku podejrzenia ryzyka, należy rozważyć zakończenie leczenia na podstawie oceny lekarza dokonywanej w każdym indywidualnym przypadku.
 - Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia. Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne nie powinny być jednocześnie stosowane ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych produktów leczniczych na układ immunologiczny. Z tego samego względu, należy starannie rozważyć długotrwałe jednoczesne leczenie kortykosteroidami.
 - Zaleca się czujną obserwację pod kątem raka podstawnokomórkowego i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla, z badaniem skóry przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy, zgodnie z osądem klinicznym. Należy kierować pacjentów do dermatologa, jeśli zostaną wykryte podejrzane zmiany. Należy przestrzec pacjentów przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Ci pacjenci nie powinni jednocześnie otrzymywać fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.
- Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia występujących podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord i do dwóch miesięcy po jego zakończeniu.
 - U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi zapaleniu mózgu, zapaleniu opon mózgowych lub zapaleniu opon mózgu należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne; w przypadku rozpoznania należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

- Podczas leczenia produktem leczniczym GILENYA zgłaszano poważne, zagrażające życiu, a czasami śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon i mózgu wywołane przez wirus opryszczki pospolitej (HSV) i VZV.
- Przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (niekiedy śmiertelnego) były zgłaszane po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznanym.
- Przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) występowały po około 2-3 latach monoterapii, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznanym. o Zaleca się czujną obserwację pod kątem objawów klinicznych lub wyników badania MRI sugerujących PML. W przypadku podejrzenia PML leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML.
- Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego zależnego od HPV. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, w tym wykonanie rozmazu szyjkowego i szczepienie przeciwko rakowi związanemu z zakażeniem HPV, zgodnie ze standardami postępowania.
- Szczegółowe zalecenia dotyczące szczepień dla pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord. Zaleca się, by u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV). U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie i rozpoczęcie leczenia 1 miesiąc po szczepieniu, aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki.
- Należy rozważyć wykonanie pełnego badania okulistycznego:
 - Po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia produktem Fingolimod Accord w celu wczesnego wykrycia ewentualnych zaburzeń widzenia, spowodowanych polekowym obrzękiem płamki;
 - W trakcie stosowania produktu leczniczego Fingolimod Accord u pacjentów z cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie.
- Produkt leczniczy Fingolimod Accord ma działanie teratogenne. Jest on przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym (w tym nastoletnich dziewcząt) niestosujących skutecznej antykoncepcji oraz u kobiet w ciąży.
 - Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić ujemny wynik testu ciążowego, a test należy powtarzać w odpowiednich odstępach czasu.
 - Przed rozpoczęciem leczenia i regularnie później należy informować kobiety w wieku rozrodczym, w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców (lub przedstawicieli prawnych) i opiekunów o występowaniu poważnego ryzyka dla płodu związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Fingolimod Accord przekazując tym osobom kartę przypominającą dla pacjentki dotyczącą ciąży.
 - Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez dwa miesiące po jego zakończeniu.
 - Podczas leczenia pacjentki nie powinny zająć w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, produkt leczniczy Fingolimod Accord należy odstawić. Przerwywając leczenie z powodu zajścia w ciążę lub planowanej ciąży należy wziąć pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby. Należy udzielić pacjentkom porady medycznej

dotyczącej ryzyka szkodliwego wpływu na płód w związku z leczeniem produktem leczniczym Fingolimod Accord i przeprowadzić badania ultrasonograficzne.

- Stosowanie produktu Fingolimod Accord należy przerwać 2 miesiące przed planowaną ciążą.
- Zgłaszano pewną liczbę przypadków ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby. Z tego względu należy starannie monitorować czynność wątroby.
 - Przed rozpoczęciem leczenia należy dysponować wynikiem ostatniego (tj. wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy) oznaczenia aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny;
 - Podczas leczenia, u pacjentów bez objawów klinicznych aktywność transaminaz i stężenie bilirubiny w surowicy należy monitorować w miesiącu 1., 3., 6., 9. i 12. w trakcie leczenia, a następnie okresowo do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord;
 - Jeśli podczas leczenia u pacjentów bez objawów klinicznych aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności górnej granicy normy (GGN) przy braku zwiększonego stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie obejmujące stężenie bilirubiny w surowicy i aktywność fosfatazy zasadowej (ALP), aby sprawdzić, czy następuje dalsze zwiększenie tych wartości oraz aby ustalić ewentualną inną etiologię zaburzeń czynności wątroby. Jeśli aktywność transaminaz wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i współwystępuje z dowolnym zwiększeniem stężenia bilirubiny w surowicy, należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord. Należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby. Jeśli wartości tych parametrów w surowicy wrócą do normy (w tym, jeśli zostanie ustalona inna przyczyna zaburzeń czynności wątroby), podawanie produktu leczniczego Fingolimod Accord można wznowić w oparciu o staranną ocenę stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.
- Należy stosować zatwierdzone dawkowanie 0,5 mg na dobę (lub 0,25 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych, o masie ciała ≤ 40 kg). Inne schematy dawkowania nie zostały zatwierdzone.
- Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie produktem leczniczym Fingolimod Accord obserwowano rzadko silne zaostrzenie choroby. Należy uwzględnić prawdopodobieństwo nawrotu wyjątkowo dużej aktywności choroby.
- Zgłaszano przypadki drgawek, w tym stanu padaczkowego. Lekarze powinni czujnie obserwować pacjentów pod kątem napadów drgawkowych, a zwłaszcza pacjentów z chorobami współistniejącymi bądź występowaniem padaczki w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym.
- Lekarze powinni corocznie dokonywać powtórnej oceny korzyści z leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord względem ryzyka u każdego pacjenta, w szczególności u dzieci i młodzieży.
- Lekarze powinni przekazać pacjentowi/ rodzicowi/opiekunowi przewodnik dla pacjenta/rodzica/opiekuna oraz kartę przypominającą dla pacjentki dotyczącą ciąży.

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest podobny, jak u pacjentów dorosłych i dlatego ostrzeżenia i środki ostrożności obowiązujące dla osób dorosłych mają zastosowanie również do dzieci i młodzieży.

U dzieci i młodzieży lekarze powinni również:

- Ocenić fazę rozwoju w skali Tannera oraz zmierzyć wzrost i masę ciała, zgodnie ze standardowym postępowaniem;
- Monitorować układ sercowo-naczyniowy;
- Zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki/zmiany dawki u pacjentów z 0,25 na 0,5 mg na dobę, z powodu możliwego wystąpienia bradyarytmii;
- Monitorować pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji i lęku;
- Podkreślić znaczenie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i omówić niewłaściwe stosowanie leku z pacjentami, zwłaszcza w odniesieniu do przerywania leczenia i konieczności ponownego monitorowania układu sercowo-naczyniowego;
- Podkreślić działanie immunosupresyjne produktu leczniczego Fingolimod Accord;
- Rozważyć ukończenie pełnego programu szczepień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord;
- Podać wskazówki dotyczące monitorowania napadów drgawkowych.

Przewodnik dla pacjenta/rodzica/opiekuna

Przewodnik dla pacjenta/rodzica/opiekuna powinien uwzględniać następujące kwestie:

- Czym jest produkt leczniczy Fingolimod Accord i jaki jest sposób działania;
- Czym jest stwardnienie rozsiane;
- Pacjent powinien dokładnie przeczytać ulotkę przed rozpoczęciem leczenia oraz zachować ją, gdyby potrzebował przeczytać ją w trakcie leczenia;
- Konieczność zgłaszania działań niepożądanych;
- U pacjentów należy przeprowadzić badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed otrzymaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord;
- Częstość akcji serca pacjenta powinna być monitorowana przez co najmniej 6 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord, z cogodzinnym sprawdzeniem tętna i ciśnienia krwi. Pacjenci mogą być poddani ciągłemu monitorowaniu EKG w ciągu pierwszych 6 godzin. Po 6 godzinach należy również wykonać badanie EKG, a w niektórych przypadkach pacjent będzie musiał pozostać pod obserwacją do następnego dnia;
- Pacjenci powinni powiadomić swojego lekarza w przypadku przerywania leczenia, ponieważ może być konieczne powtórzenie monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki, w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord;
- Pacjenci powinni natychmiast zgłaszać objawy (takie jak zawroty głowy, nudności lub kołatanie serca), wskazujące na małą częstość akcji serca po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord;
- Produkt leczniczy Fingolimod Accord nie jest zalecany u pacjentów z chorobą serca lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają częstość akcji serca. Pacjenci powinni informować każdego leczącego ich lekarza, że są leczeni produktem leczniczym Fingolimod Accord;
- Przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia, które należy natychmiast zgłaszać lekarzowi podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord i do dwóch miesięcy po jego zakończeniu, w tym:
 - Ból głowy, któremu towarzyszy sztywność karku, wrażliwość na światło, gorączka, objawy grypopodobne, nudności, wysypka, półpasiec i (lub) splątanie lub napady drgawkowe (mogą to być objawy zapalenia opon mózgowych i (lub) zapalenia mózgu, wywołanego zakażeniem grzybiczym lub wirusowym);
 - Objawy, takie jak osłabienie, zmiany widzenia lub wystąpienie nowych/pogorszenie istniejących objawów SM (mogą to być objawy postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii [PML]).

- Konieczność poddania się badaniom przesiewowym w kierunku nowotworów złośliwych, w tym wykonanie rozmazu szyjkowego i szczepienie przeciwko nowotworom związanym z HPV, zgodnie ze standardami postępowania, będzie oceniana przez lekarza przepisującego lek;
- Wszelkie objawy zaburzeń widzenia występujących podczas stosowania produktu leczniczego Fingolimod Accord oraz do dwóch miesięcy po jego odstawieniu powinny być natychmiast zgłaszane lekarzowi prowadzącemu;
- Produkt leczniczy Fingolimod Accord ma działanie teratogenne. Kobiety w wieku rozrodczym, w tym nastoletnie dziewczęta, powinny:
 - Być informowane przed rozpoczęciem leczenia i regularnie później przez lekarza prowadzącego o poważnym ryzyku dla płodu związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Fingolimod Accord o przeciwwskazaniu do stosowania leku u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, przekazując kartę przypominającą dla pacjentki dotyczącą ciąży;
 - Uzyskać negatywny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Fingolimod Accord;
 - Stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord i przez co najmniej dwa miesiące po jego zakończeniu;
 - Natychmiast zgłaszać lekarzowi każde zajście w ciążę (zamierzone lub niezamierzone) podczas leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord i do dwóch miesięcy po jego zakończeniu;
- Próby czynnościowe wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia; czynności wątroby należy skontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord, a później okresowo do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Fingolimod Accord. Pacjenci powinni poinformować lekarza prowadzącego, jeśli zauważą u siebie zażółcenie skóry lub białek oczu, nieprawidłowo ciemną barwę moczu, ból po prawej stronie brzucha, zmęczenie, mniejsze odczuwanie głodu niż zwykle lub nudności i wymioty o niewyjaśnionej przyczynie, ponieważ mogą to być objawy uszkodzenia wątroby;
- U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym Fingolimod Accord zgłaszano nowotwory złośliwe skóry. W przypadku stwierdzenia na skórze wszelkich guzków (np. błyszczących guzków o zabarwieniu perłowym), plam lub otwartych owrzodzeń niegojących się w ciągu kilku tygodni pacjenci powinni natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Objawy raka skóry mogą obejmować nieprawidłowe wyrośla lub zmiany w tkance skórnej (np. nieprawidłowe znamiona), które z czasem zmieniają kolor, kształt lub wielkość;
- Mogą wystąpić drgawki. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta lub w rodzinie pacjenta występowała padaczka;
- Przerwanie leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord może spowodować nawrót aktywności choroby. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy i jak należy monitorować pacjenta po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord.

Informacje odnoszące się szczególnie do dzieci i młodzieży:

Należy uwzględnić następujące kwestie:

- Lekarze powinni ocenić fazę rozwoju w skali Tannera oraz zmierzyć wzrost i masę ciała, zgodnie ze standardowym postępowaniem;
- Należy zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Fingolimod Accord oraz podczas zmiany dawki u pacjentów z 0,25 na 0,5 mg na dobę;
- Wiadomo, że w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym depresja i lęk występują z większą częstością i były one także zgłaszane u dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Fingolimod Accord;
- Wskazówki dotyczące monitorowania czynności serca;
- Pacjenci powinni stosować się do zaleceń dotyczących leczenia i unikać niewłaściwego przyjmowania leku, a zwłaszcza przerywania leczenia oraz powtarzać monitorowanie czynności serca;
- Przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia;
- Wskazówki dotyczące monitorowania napadów drgawkowych, jak wyżej.

Karta przypominająca dla pacjentki dotycząca ciąży

Karta przypominająca dla pacjentki dotycząca ciąży powinna zawierać następujące najważniejsze informacje:

- Produkt leczniczy Fingolimod Accord jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji.
- Lekarze udzielą porad przed rozpoczęciem leczenia i regularnie później dotyczących ryzyka wpływu teratogennego produktu Fingolimod Accord i działań wymaganych w celu minimalizacji tego ryzyka.
- Pacjentki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania produktu leczniczego Fingolimod Accord.
- Należy wykonać test ciążowy, a jego ujemny wynik powinien być zweryfikowany przez lekarza przed rozpoczęciem leczenia. Test należy powtarzać w odpowiednich odstępach czasu.
- Pacjentki powinny zostać poinformowane przez swojego lekarza prowadzącego o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 2 miesiące po jego zakończeniu.
- Lekarze udzielą pacjentkom porad w przypadku ciąży i ocenią wynik każdej ciąży.
- Podczas leczenia pacjentki nie powinny zajść w ciążę. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub będzie chciała zajść w ciążę, produkt leczniczy Fingolimod Accord należy odstawić.
- Pacjentki powinny natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Fingolimod Accord nastąpi pogorszenie występującego u nich stwardnienia rozsianego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsułki twarde
fingolimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych
98 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Połykać każdą kapsułkę w całości.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hiszpania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1450/001
EU/1/20/1450/002
EU/1/20/1450/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsułki
fingolimod

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO, ZAWIERAJĄCE
BLISTRY PODZIELNE NA POJEDYNCZE DAWKI**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsułki twarde
fingolimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 kapsułka twarda
28 x 1 kapsułka twarda
98 x 1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Połykać każdą kapsułkę w całości.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1450/004
EU/1/20/1450/005
EU/1/20/1450/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PODZIELNE NA POJEDYNCZE DAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsułki
fingolimod

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsułki twarde fingolimod

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Fingolimod Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Fingolimod Accord
3. Jak przyjmować lek Fingolimod Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fingolimod Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Fingolimod Accord i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Fingolimod Accord

Substancją czynną zawartą w leku Fingolimod Accord jest fingolimod.

W jakim celu stosuje się lek Fingolimod Accord

Lek Fingolimod Accord jest stosowany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (SM, łac. *Sclerosis multiplex*), w szczególności u:

- pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie SM
lub
- pacjentów, którzy mają szybko rozwijającą się, ciężką postać SM.

Lek Fingolimod Accord nie powoduje wyleczenia z SM, ale pomaga zmniejszyć liczbę rzutów i spowalnia postęp niesprawności spowodowanej przez SM.

Co to jest stwardnienie rozsiane

SM jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), składającego się z mózgu i rdzenia kręgowego. W SM proces zapalny niszczy osłonkę nerwów (zwaną mieliną) znajdujących się w OUN, uniemożliwiając im właściwe działanie. Zjawisko to nazywa się demielinizacją.

Postać ustępująco-nawracająca SM charakteryzuje się powtarzalnymi rzutami (nawrotami) objawów ze strony układu nerwowego, odzwierciedlających proces zapalny w obrębie OUN. Objawy różnią się u pacjentów, ale zwykle obejmują zaburzenia chodzenia, drętwienie, zaburzenia widzenia lub równowagi. Objawy rzutów mogą całkowicie ustąpić, jednak niektóre zaburzenia mogą pozostać.

Jak działa lek Fingolimod Accord

Lek Fingolimod Accord pomaga chronić OUN przed atakiem układu immunologicznego, zmniejszając zdolność niektórych krwinek białych (limfocytów) do swobodnego przemieszczania się po organizmie pacjenta oraz powstrzymując je przed przenikaniem do mózgu i rdzenia kręgowego. W ten sposób lek ogranicza uszkodzenie nerwów powodujące SM. Lek Fingolimod Accord także osłabia niektóre reakcje immunologiczne organizmu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Fingolimod Accord

Kiedy nie przyjmować leku Fingolimod Accord

- jeśli pacjent ma **zmniejszoną odpowiedź immunologiczną** (z powodu zespołu niedoboru odporności, choroby lub przyjmowania leków hamujących działanie układu odpornościowego);
- jeśli u pacjenta występuje **ciężkie czynne zakażenie lub czynne zakażenie przewlekłe**, takie jak zapalenie wątroby lub gruźlica;
- jeśli u pacjenta występuje **czynna choroba nowotworowa**;
- jeśli u pacjenta występuje **ciężka choroba wątroby**;
- **jeśli w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjenta wystąpił zawał serca, dławica piersiowa, udar bądź objawy ostrzegawcze udaru lub pewne typy niewydolności serca**;
- jeśli u pacjenta występuje pewien rodzaj **nieregularnego lub nieprawidłowego bicia serca** (arytmia), co obejmuje pacjentów, u których badanie elektrokardiograficzne (EKG) wykazało wydłużenie odstępu QT przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fingolimod Accord;
- **jeśli pacjent obecnie przyjmuje lub ostatnio przyjmował leki na nieregularne bicie serca**, takie jak chinidyna, dyzopiramid, amiodaron lub sotalol;
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznej **antykoncepcji**;
- **jeśli pacjent ma uczulenie** na fingolimod lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli taka sytuacja ma miejsce lub pacjent ma wątpliwości, **należy powiedzieć o tym lekarzowi, przed przyjęciem leku Fingolimod Accord.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fingolimod Accord należy omówić to z lekarzem:

- **jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia oddychania podczas snu (bezdech senny)**;
- **jeśli pacjent został poinformowany, że zapis EKG jest u niego nieprawidłowy**;
- **jeśli u pacjenta występują objawy wolnej częstości akcji serca (np. zawroty głowy, nudności lub kołatania serca)**;
- **jeśli pacjent przyjmuje lub ostatnio przyjmował leki spowalniające częstość akcji serca** (takie jak leki beta-adrenolityczne, werapamil, diltiazem lub iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina);
- **jeśli pacjent miał w przeszłości nagle utraty przytomności lub omdlenia**;
- **jeśli pacjent planuje poddać się szczepieniu**;
- **jeśli pacjent nigdy nie chorował na ospę wietrzną**;
- **jeśli pacjent ma lub miał zaburzenia wzroku** lub inne objawy obrzęku w środku pola widzenia (plamce) z tyłu oka (stan zwany obrzękiem plamki, patrz niżej), zapalenie lub zakażenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka), **lub jeśli pacjent ma cukrzycę**, która może być przyczyną problemów ze wzrokiem;
- **jeśli pacjent ma problemy z wątrobą**;
- jeśli pacjent ma **wysokie ciśnienie krwi, którego nie można obniżyć za pomocą leków**;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba **pluc** lub kaszel typowy dla osób palących.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji ma miejsce lub pacjent ma wątpliwości, **należy powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem leku Fingolimod Accord.**

Mała częstość akcji serca (bradykardia) i nieregularne bicie serca

Na początku leczenia lub po przyjęciu pierwszej dawki 0,5 mg u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali dawkę dobową 0,25 mg, lek Fingolimod Accord spowalnia częstość akcji serca. W konsekwencji pacjent może odczuwać zawroty głowy, zmęczenie, silne bicie serca lub może dojść do obniżenia ciśnienia krwi. **Jeśli objawy te będą ostre, należy poinformować o tym lekarza, ponieważ może zająć konieczność natychmiastowego leczenia.** Lek Fingolimod Accord może również powodować nieregularne bicie serca, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Nieregularne bicie serca zazwyczaj powraca do normy po mniej niż jednym dniem. Mała częstość akcji serca zazwyczaj powraca do normy w ciągu jednego miesiąca. W tym okresie zwykle nie oczekuje się żadnego klinicznie istotnego wpływu na

częstość akcji serca.

Lekarz poprosi pacjenta o pozostanie w gabinecie lekarskim lub przychodni przez co najmniej 6 godzin po przyjęciu pierwszej dawki leku Fingolimod Accord lub po pierwszym przyjęciu dawki 0,5 mg w przypadku zmiany leczenia z dawki dobowej 0,25 mg, z codziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi, aby w razie wystąpienia działań niepożądanych, które zdarzają się na początku leczenia, można było zastosować odpowiednie leczenie. Przed pierwszą dawką leku Fingolimod Accord oraz po zakończeniu 6-godzinnej obserwacji u pacjenta zostanie wykonane badanie EKG. W tym czasie lekarz może prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca pacjenta za pomocą badania elektrokardiograficznego. Jeśli po 6 godzinach obserwacji u pacjenta zostanie stwierdzona bardzo wolna lub zmniejszająca się częstość akcji serca lub jeśli badanie EKG wykaże nieprawidłowości, może zajść potrzeba dłuższego monitorowania stanu pacjenta (przez co najmniej 2 godziny dłużej lub ewentualnie do następnego dnia), aż do ustąpienia tych objawów. Takie samo postępowanie może być zalecane, jeśli pacjent wznowia leczenie lekiem Fingolimod Accord po przerwie w leczeniu, w zależności od tego, jak długo trwała ta przerwa i jak długo pacjent przyjmował lek Fingolimod Accord przed przerwaniem leczenia.

Jeśli u pacjenta występuje nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca, bądź czynniki ryzyka tych zdarzeń, jeśli występuje nieprawidłowy zapis EKG bądź choroba serca, lub niewydolność serca, lek Fingolimod Accord może nie być dla niego odpowiedni.

Jeśli pacjent ma w wywiadzie nagłą utratę przytomności lub spowolnienie czynności serca, lek Fingolimod Accord może w tych przypadkach nie być dla niego odpowiedni. Może zajść potrzeba konsultacji z kardiologiem (specjalistą zajmującym się sercem), który doradzi, jak rozpocząć leczenie lekiem Fingolimod Accord, w tym jak prowadzić monitorowanie pacjenta w nocy.

Jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą zmniejszać częstość akcji serca lek Fingolimod Accord może nie być wówczas odpowiedni. Może zajść konieczność konsultacji z kardiologiem, który sprawdzi, czy pacjent może przejść na leczenie innymi lekami, które nie zmniejszają częstości akcji serca, aby umożliwić leczenie lekiem Fingolimod Accord. Jeśli taka zmiana leczenia nie będzie możliwa, kardiolog doradzi pacjentowi, jak rozpoczynać leczenie lekiem Fingolimod Accord, z uwzględnieniem monitorowania do następnego dnia od podania pierwszej dawki leku Fingolimod Accord.

Pacjenci, którzy nigdy nie chorowali na ospę wietrzną

Jeśli pacjent nigdy nie chorował na ospę wietrzną, lekarz sprawdzi odporność pacjenta na działanie wirusa ospy wietrznej (wirus *varicella zoster*). Jeśli pacjent nie jest chroniony przed działaniem wirusa, może wymagać podania szczepionki przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fingolimod Accord. Jeśli taka sytuacja ma miejsce, lekarz opóźni rozpoczęcie leczenia lekiem Fingolimod Accord o jeden miesiąc po pełnym kursie szczepienia.

Zakażenia

Lek Fingolimod Accord zmniejsza liczbę białych krwinek (zwłaszcza liczbę limfocytów). Białe krwinki zwalczają zakażenia. Podczas przyjmowania leku Fingolimod Accord (oraz do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia), pacjent może łatwiej ulegać infekcjom. Wszelkie istniejące infekcje mogą się nasilić. Zakażenia mogą być ciężkie i zagrażać życiu pacjenta. Jeśli pacjent uważa, że występuje u niego zakażenie, ma gorączkę, odczuwa objawy grypy ma półpaśca lub ból głowy, któremu towarzyszy sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności, wysypka i (lub) splątanie lub napady drgawkowe (mogą to być objawy zapalenia opon mózgowych i (lub) zapalenia mózgu spowodowanego zakażeniem grzybiczym lub zakażeniem przez wirusy herpes), powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ stan ten może być ciężki i zagrażać życiu. Jeśli pacjent uważa, że jego choroba pogarsza się (np. występuje osłabienie lub zaburzenia widzenia) lub jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek nowe objawy, należy natychmiast porozmawiać z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy rzadkiej choroby mózgu spowodowanej zakażeniem i zwanej postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). PML jest poważną chorobą, mogącą prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Lekarz rozważy wykonanie badania metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan pacjenta i zdecyduje, czy konieczne będzie przerwanie przyjmowania leku Fingolimod Accord.

U pacjentów leczonych lekiem Fingolimod Accord zgłaszano zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym przypadki brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego związanego z HPV. Lekarz rozważy u pacjenta potrzebę zaszczepienia przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia. U kobiet lekarz zaleci także badania przesiewowe w kierunku HPV.

Obrzęk płamki

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fingolimod Accord lekarz może skierować na badania okulistyczne pacjentów z istniejącymi obecnie lub występującymi w przeszłości zaburzeniami widzenia lub innymi objawami obrzęku w środku pola widzenia (plamce) z tyłu oka, zapaleniem lub zakażeniem oka (zapaleniem błony naczyniowej oka) lub z cukrzycą.

Lekarz może skierować pacjenta na badania okulistyczne po 3 do 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lekiem Fingolimod Accord.

Plamka to niewielki obszar siatkówki, znajdujący się z tyłu oka, umożliwiający wyraźne i ostre widzenie kształtów, kolorów i innych szczegółów. Lek Fingolimod Accord może powodować opuchnięcie płamki, czyli stan zwany obrzękiem płamki. Obrzęk ten zazwyczaj występuje w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia lekiem Fingolimod Accord.

Ryzyko wystąpienia obrzęku płamki jest większe u **pacjentów z cukrzycą** lub z przebyłym zapaleniem błony naczyniowej oka. W takim przypadku lekarz zleci pacjentowi regularne badania okulistyczne w celu wykrycia obrzęku płamki.

Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki, należy poinformować o tym lekarza przed wznowieniem leczenia lekiem Fingolimod Accord.

Obrzęk płamki może wywołać pewne objawy zaburzeń widzenia, takie same jak w przypadku ataku SM (zapalenia nerwu wzrokowego). Na wczesnym etapie objawy mogą w ogóle nie występować. Należy poinformować lekarza o wszelkich zmianach widzenia. Lekarz może skierować pacjenta na badania okulistyczne, zwłaszcza jeśli:

- środek pola widzenia stanie się nieostry lub zaciemniony;
- w środku pola widzenia pojawi się ubytek;
- wystąpią trudności z widzeniem kolorów lub drobnych szczegółów.

Próby czynnościowe wątroby

Pacjenci z ciężkimi chorobami wątroby nie powinni przyjmować leku Fingolimod Accord. Lek Fingolimod Accord może wpływać na wyniki prób czynnościowych wątroby. Pacjent prawdopodobnie nie odczuje żadnych objawów, jednak w razie wystąpienia żółtego zabarwienia skóry lub białek oczu, nieprawidłowego ciemnego (brązowego) koloru moczu (brązowego), bólu w prawej części brzucha, zmęczenia, mniejszego niż zwykle odczuwania głodu lub niewyjaśnionych nudności i wymiotów, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**.

Jeśli u pacjenta którykolwiek z wyżej wymienionych objawów wystąpi po rozpoczęciu leczenia lekiem Fingolimod Accord, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**.

Przed, w trakcie i po leczeniu lekarz zleci badania krwi w celu monitorowania czynności wątroby. Jeśli wyniki badań wskażą na zaburzenia czynności wątroby, leczenie lekiem Fingolimod Accord może zostać przerwane.

Wysokie ciśnienie krwi

Lekarz może regularnie sprawdzać ciśnienie krwi, ponieważ lek Fingolimod Accord powoduje niewielkie zwiększenie ciśnienia krwi.

Problemy z płucami

Lek Fingolimod Accord ma niewielki wpływ na czynność płuc. Pacjenci z ciężką chorobą płuc lub kaszlem typowym dla osób palących podlegają większemu ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

Liczba krwinek

Oczekiwanym efektem działania leku Fingolimod Accord jest zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi. Ich liczba zazwyczaj powraca do normy w ciągu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia. W razie potrzeby wykonania badań krwi, należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Fingolimod Accord. W przeciwnym razie lekarz może nie być w stanie zinterpretować wyników badania krwi, a w przypadku pewnych badań lekarz może zlecić pobranie większej ilości krwi niż zazwyczaj.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Fingolimod Accord, lekarz potwierdzi, czy liczba białych krwinek we krwi jest odpowiednia do rozpoczęcia leczenia i może zlecić regularne powtarzanie badań. W przypadku, gdy nie ma wystarczającej liczby białych krwinek, może być konieczne przerwanie leczenia lekiem Fingolimod Accord.

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

U pacjentów z SM leczonych lekiem Fingolimod Accord rzadko zgłaszano występowanie choroby zwanej zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Objawy tej choroby mogą obejmować silny ból głowy o nagłym początku, splątanie, napady drgawkowe i zmiany widzenia. Jeśli podczas leczenia lekiem Fingolimod Accord u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ stan ten może być ciężki.

Rak

U pacjentów z SM leczonych lekiem Fingolimod Accord zgłaszano występowanie raków skóry. W przypadku stwierdzenia na skórze wszelkich guzków (np. błyszczących guzków o zabarwieniu perłowym), plam lub otwartych owrzodzeń niegojących się w ciągu kilku tygodni należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Objawy raka skóry mogą obejmować nieprawidłowe wyrośla lub zmiany w tkance skórnej (np. nowe znamiona), które z czasem zmieniają kolor, kształt lub wielkość. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fingolimod Accord konieczne jest przeprowadzenie oględzin skóry pod kątem obecności wszelkich guzków na skórze. Lekarz prowadzący będzie również przeprowadzał regularne kontrole skóry podczas leczenia lekiem Fingolimod Accord. Jeśli wystąpią problemy skórne, lekarz prowadzący może skierować pacjenta do dermatologa, który po konsultacji może zdecydować o konieczności regularnych wizyt.

U pacjentów z SM leczonych lekiem Fingolimod Accord zgłaszano występowanie pewnego rodzaju raka układu chłonnego (chłoniaka).

Narażenie na słońce i ochrona przed promieniowaniem słonecznym

Fingolimod osłabia układ immunologiczny. Taki stan zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, zwłaszcza raków skóry. Pacjent powinien ograniczyć ekspozycję na słońce i promieniowanie UV poprzez:

- noszenie odpowiedniej odzieży ochronnej;
- regularne nakładanie kremu z filtrem o wysokim stopniu ochrony przed promieniowaniem UV.

Nietypowe zmiany w mózgu związane z rzutem SM

U pacjentów leczonych lekiem Fingolimod Accord zgłaszano rzadkie przypadki występowania nietypowo dużych zmian w mózgu związanych z rzutem SM. W przypadku ciężkiego rzutu SM lekarz prowadzący rozważy wykonanie badania MRI w celu oceny tego stanu i zdecyduje o ewentualnej potrzebie zaprzestania przyjmowania leku Fingolimod Accord.

Zmiana leczenia z innych leków na lek Fingolimod Accord

Lekarz może zmienić leczenie bezpośrednio z interferonu-beta, octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu na lek Fingolimod Accord, jeśli nie ma żadnych objawów nieprawidłowości, spowodowanych przez wcześniejsze leczenie. Lekarz może zlecić badanie krwi w celu wykluczenia tych nieprawidłowości. Po przerwaniu leczenia natalizumabem, może być konieczne odczekanie 2 do

3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fingolimod Accord. W przypadku zmiany leczenia z teriflunomidu lekarz może doradzić pacjentowi odczekanie pewnego czasu lub przejście procedury przyspieszonej eliminacji leku. Pacjenci leczeni wcześniej alemtuzumabem wymagają starannej oceny i omówienia swojej sytuacji z lekarzem, przed podjęciem decyzji, czy lek Fingolimod Accord jest dla nich odpowiedni.

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli lek Fingolimod Accord jest stosowany podczas ciąży, może on mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fingolimod Accord lekarz wyjaśni pacjentce, na czym polega ryzyko i poprosi o wykonanie testu ciążowego, aby wykluczyć ciążę. Lekarz przekaze pacjentce kartę wyjaśniającą, czemu nie powinna zająć w ciążę podczas stosowania leku Fingolimod Accord. W karcie znajdują się również informacje, co robić, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas stosowania leku Fingolimod Accord. Pacjentki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez okres 2 miesięcy po przerwaniu leczenia (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

Pogorszenie SM po przerwaniu leczenia lekiem Fingolimod Accord

Nie należy przerywać przyjmowania leku Fingolimod Accord ani zmieniać dawki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent uważa, że występujące u niego SM pogarsza się po przerwaniu leczenia lekiem Fingolimod Accord. Taka sytuacja może być poważna (patrz „Przerwanie przyjmowania leku Fingolimod Accord” w punkcie 3, a także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie ze stosowaniem leku Fingolimod Accord u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) jest ograniczone. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Dzieci i młodzież

Lek Fingolimod Accord nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 10 lat, ponieważ nie został przebadany u pacjentów z SM w tej grupie wiekowej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione wyżej odnoszą się również do dzieci i młodzieży. Szczególnie ważne dla dzieci i młodzieży oraz ich opiekunów są następujące informacje:

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fingolimod Accord lekarz sprawdzi stan szczepień pacjenta. Jeśli pacjent nie otrzymał pewnych szczepień, może być konieczne zaszczepienie się przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fingolimod Accord.
- Podczas pierwszego przyjmowania leku Fingolimod Accord lub podczas zmiany dawki dobowej z 0,25 mg na 0,5 mg, lekarz będzie monitorował częstość akcji serca i tętno (patrz „Mała częstość akcji serca (bradykardia) i nieregularne bicie serca” wyżej)
- Jeśli u pacjenta wystąpią drgawki lub napady padaczkowe przed lub w trakcie przyjmowania leku Fingolimod Accord, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeśli u pacjenta wystąpi depresja lub lęk lub jeśli pacjent będzie odczuwał obniżenie nastroju lub niepokój podczas przyjmowania leku Fingolimod Accord, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Pacjent może wymagać ściślejszego monitorowania.

Lek Fingolimod Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować:

- **Leków hamujących lub modulujących działanie układu odpornościowego**, w tym **innych leków stosowanych w leczeniu SM**, takich jak interferon beta, octan glatirameru, natalizumab, mitoksantron, teriflunomid, fumaran dimetylu lub alemtuzumab. Nie wolno stosować leku Fingolimod Accord razem z tymi lekami, ponieważ mogłoby to nasilić wpływ na układ odpornościowy (patrz także „Kiedy nie przyjmować leku Fingolimod Accord”).
- **Kortykosteroidy**, z powodu możliwości sumowania się ich działania na układ odpornościowy.
- **Szczepionek**. Jeśli pacjent wymaga podania szczepionki, powinien najpierw skonsultować się z

lekarzem. W trakcie i do 2 miesięcy po leczeniu lekiem Fingolimod Accord, pacjenci nie powinni otrzymywać pewnego rodzaju szczepionek (żywych szczepionek atenuowanych), ponieważ mogłyby one wywołać zakażenie, któremu miały zapobiec. Inne szczepionki mogą również nie być skuteczne, jeśli zostaną podane w tym okresie.

- **Leków spowalniających czynność serca** (na przykład leków beta-adrenolitycznych, takich jak atenolol). Stosowanie leku Fingolimod Accord razem z tymi lekami mogłoby nasilić wpływ na czynność serca w pierwszych dniach leczenia lekiem Fingolimod Accord.
- **Leków na nieregularne bicie serca**, takich jak chinidyna, dizopiramid, amiodaron lub sotalol. Nie wolno stosować leku Fingolimod Accord pacjentom przyjmującym te leki, ponieważ jego zastosowanie mogłoby nasilić wpływ na nieregularne bicie serca (patrz także „Kiedy nie przyjmować leku Fingolimod Accord”).
- **Innych leków:**
 - inhibitory proteazy, leki przeciwniebakteryjne, takie jak ketokonazole, azolowe leki przeciwgrzybicze, klarytromycyna lub telitromycyna.
 - karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina, efawirenz lub preparaty dziurawca (możliwe ryzyko zmniejszonej skuteczności leku Fingolimod Accord).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Leku Fingolimod Accord nie należy stosować w ciąży, jeśli pacjentka stara się zajść w ciążę lub jeśli pacjentka może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej antykoncepcji. Jeśli lek Fingolimod Accord jest stosowany podczas ciąży, istnieje ryzyko szkodliwego wpływu na nienarodzone dziecko. Odsetek wad wrodzonych obserwowanych u dzieci narażonych na działanie leku Fingolimod Accord podczas ciąży jest około dwóch razy większy niż obserwowany w populacji ogólnej (u których odsetek wad wrodzonych wynosi ok 2–3%). Najczęściej zgłaszane wady wrodzone obejmują wady rozwojowe serca, nerek i układu mięśniowo-szkieletowego.

Z tego względu, jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym:

- przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fingolimod Accord lekarz poinformuje pacjentkę o ryzyku dla nienarodzonego dziecka i poprosi o wykonanie testu ciążowego w celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży

oraz

- należy stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Fingolimod Accord oraz w ciągu dwóch miesięcy po zakończeniu leczenia, aby uniknąć zajścia w ciążę. Należy porozmawiać z lekarzem o skutecznych metodach antykoncepcji.

Lekarz przekaze pacjentce kartę wyjaśniającą, dlaczego nie powinna zajść w ciążę podczas stosowania leku Fingolimod Accord.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Fingolimod Accord, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz podejmie decyzję o przerwaniu leczenia (patrz „Przerwanie przyjmowania leku Fingolimod Accord” w punkcie 3, a także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Pacjentka będzie także musiała zgłosić się na kontrolne badania prenatalne.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Fingolimod Accord. Lek Fingolimod Accord może przenikać do mleka kobiecego, stwarzając ryzyko ciężkich działań niepożądanych u dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego choroba umożliwia mu bezpieczne prowadzenie pojazdów, w tym jazdę na rowerze i obsługiwanie maszyn. Nie należy spodziewać się, by lek Fingolimod Accord miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Jednakże na początku leczenia pacjent musi pozostać w gabinecie lekarskim lub w przychodni przez 6 godzin po przyjęciu pierwszej dawki leku Fingolimod Accord. W tym czasie oraz potencjalnie po nim, może być zaburzona zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

3. Jak przyjmować lek Fingolimod Accord

Leczenie lekiem Fingolimod Accord będzie nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to:

Dorośli:

Dawkowanie to jedna kapsułka 0,5 mg na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku 10 lat i starsi):

Dawka zależy od masy ciała.

- Dzieci i młodzież o masie ciała równej lub mniejszej od 40 kg: jedna kapsułka 0,25 mg na dobę.
- Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 40 kg: jedna kapsułka 0,5 mg na dobę.

Dzieci i młodzież rozpoczynający leczenie od jednej kapsułki 0,25 mg na dobę, a później osiągający stabilną masę ciała powyżej 40 kg otrzymają od lekarza zalecenie zmiany dawki na jedną kapsułkę 0,5 mg raz na dobę. W tym przypadku zaleca się powtórzenie okresu obserwacji jak po podaniu pierwszej dawki leku.

Lek Fingolimod Accord dostępny jest wyłącznie w postaci kapsułek twardych o mocy 0,5 mg, które nie są odpowiednie do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała 40 kg lub niższej.

Dostępne są inne leki zawierające fingolimod o mocy 0,25 mg.

W tej kwestii należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Lek Fingolimod Accord jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Lek Fingolimod Accord należy przyjmować raz na dobę, popijając szklanką wody. Kapsułki Fingolimod Accord należy zawsze połykać w całości, bez otwierania. Lek Fingolimod Accord można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Przyjmowanie leku Fingolimod Accord o tej samej porze każdego dnia ułatwi pamiętanie o zażyciu leku.

W razie pytań o czas trwania leczenia lekiem Fingolimod Accord, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Fingolimod Accord

Jeśli pacjent przyjął zbyt dużą dawkę leku, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Fingolimod Accord

Jeśli pacjent przyjmuje lek Fingolimod Accord krócej niż przez 1 miesiąc i zapomniał przyjąć 1 dawkę przez cały dzień, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem następnej dawki. Lekarz może zdecydować o zatrzymaniu pacjenta na obserwacji podczas przyjmowania następnej dawki.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Fingolimod Accord przez co najmniej 1 miesiąc i zapomniał przyjmować lek przez ponad 2 tygodnie, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem następnej dawki. Lekarz może zdecydować o zatrzymaniu pacjenta na obserwacji podczas przyjmowania następnej

dawki. Jednak, jeśli pacjent zapomniał przyjmować lek przez okres do 2 tygodni, może przyjąć następną dawkę zgodnie z planem.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Fingolimod Accord

Nie należy przerywać leczenia lekiem Fingolimod Accord ani zmieniać dawkowania bez wcześniejszego porozumienia z lekarzem.

Lek Fingolimod Accord utrzymuje się w organizmie maksymalnie przez 2 miesiące po przerwaniu leczenia. W tym czasie liczba białych krwinek (liczba limfocytów) może również być zmniejszona i mogą nadal występować działania niepożądane opisane w tej ulotce. Po przerwaniu leczenia lekiem Fingolimod Accord należy odczekać 6–8 tygodni przed rozpoczęciem nowego leczenia SM.

U pacjentów wznawiających leczenie lekiem Fingolimod Accord po ponad 2 tygodniach od zaprzestania przyjmowania leku, może ponownie wystąpić działanie na częstość akcji serca, obserwowane zazwyczaj po rozpoczęciu leczenia po raz pierwszy i konieczne będzie monitorowanie stanu pacjenta w gabinecie lekarskim lub przychodni z powodu wznowienia leczenia. Nie należy wznawiać leczenia lekiem Fingolimod Accord po przerwie trwającej ponad dwa tygodnie bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Lekarz prowadzący zdecyduje, czy i w jaki sposób należy monitorować pacjenta po przerwaniu leczenia lekiem Fingolimod Accord. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent uważa, że występujące u niego SM pogarsza się po przerwaniu leczenia lekiem Fingolimod Accord. Taka sytuacja może być poważna.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być lub mogą stać się ciężkie

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Kaszel z odkrztuszaniem, nieokreślone przykre uczucie w klatce piersiowej, gorączka (objawy zaburzeń płuc)
- Zakażenie herpeswirusami (półpasiec lub opryszczka) z takimi objawami jak pęcherze, uczucie pieczenia, swędzenia lub ból skóry, zazwyczaj powyżej górnej części ciała lub twarzy. Innymi objawami może być gorączka i osłabienie na wczesnym etapie zakażenia, a następnie drętwienie, swędzenie lub czerwone plamy z ciężkim bólem
- Wolne bicie serca (bradykardia), nieregularne bicie serca
- Typ raka skóry zwany rakiem podstawnokomórkowym (BCC), który często występuje w postaci perłowego guzka, chociaż może również mieć inny wygląd
- Wiadomo, że depresja i lęk występują częściej w populacji pacjentów z SM i były one także zgłaszane u dzieci i młodzieży leczonych lekiem Fingolimod Accord
- Utrata masy ciała.

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Zapalenie płuc z takimi objawami jak gorączka, kaszel, trudności w oddychaniu
- Obrzęk płamki (opuchlizna w środku pola widzenia w siatkówce, z tyłu oka) z takimi objawami jak cienie lub ubytki w środku pola widzenia, nieostre widzenie, trudności w postrzeganiu kolorów i szczegółów
- Zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub powstawania siniaków
- Czerniak złośliwy (rodzaj raka skóry, który zazwyczaj rozwija się z nietypowego znamienia). Możliwe objawy czerniaka obejmują występowanie znamion, których wielkość, kształt,

wypukłość lub zabarwienie może z czasem zmieniać się lub mogą wystąpić nowe znamiona. Znamiona mogą swędzieć, krwawić lub wrzodzieć

- Drgawki, napady padaczkowe (częściej u dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych)

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Stan zwany zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Objawy mogą obejmować nagły, ciężki ból głowy, splątanie, napady padaczki i (lub) zaburzenia widzenia
- Chłoniak (rodzaj raka obejmującego układ chłonny)
- Rak kolczystokomórkowy: rodzaj raka skóry, który może mieć postać twardego, czerwonego guzka, owrzodzenia pokrytego strupem lub świeżego owrzodzenia w miejscu istniejącej blizny

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

- Nieprawidłowości w zapisie badania EKG (inwersja załamka T)
- Guz związany z zakażeniem ludzkim herpeswirusem typu 8 (mięsak Kaposiego)

Częstość nieznana (częstość nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych)

- Reakcje alergiczne, w tym objawy wysypki lub swędzącej pokrzywki, obrzęk warg, języka lub twarzy, których wystąpienie jest bardziej prawdopodobne w dniu rozpoczęcia leczenia lekiem Fingolimod Accord
- Objawy choroby wątroby (w tym niewydolności wątroby) takie, jak zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczką), nudności lub wymioty, ból w prawej części brzucha, ciemne (brązowe) zabarwienie moczu, mniejsze niż zwykle odczuwanie głodu, zmęczenie i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. W bardzo rzadkich przypadkach niewydolność wątroby może prowadzić do przeszczepienia wątroby
- Ryzyko rzadkiego zakażenia mózgu zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Objawy PML mogą być podobne do nawrotu SM. Mogą również wystąpić objawy, których pacjent sam nie będzie świadomy, takie jak zmiany nastroju lub zachowania, chwilowe braki pamięci, trudności z mówieniem i porozumiewaniem się, które powinien ocenić lekarz, aby wykluczyć PML. Dlatego, jeśli pacjent uważa, że występujące u niego SM nasila się lub jeśli pacjent lub bliscy pacjenta zauważą jakiegokolwiek nowe bądź nietypowe objawy, bardzo ważne jest, by jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu
- Zakażenia kryptokokowe (rodzaj zakażeń grzybiczych), w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowych z takimi objawami jak ból głowy, któremu towarzyszy sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności i (lub) splątanie
- Rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry). Możliwe objawy raka z komórek Merkla obejmują obecność niebolesnego guzka w kolorze surowego mięsa lub niebieskawo-czerwonym, umiejscowionego często na twarzy, głowie lub szyi. Rak z komórek Merkla może również mieć postać twardego, niebolesnego guzka lub masy. Długotrwała ekspozycja na słońce i osłabienie układu immunologicznego mogą wpłynąć na ryzyko wystąpienia raka z komórek Merkla
- Po przerwaniu leczenia lekiem Fingolimod Accord objawy SM mogą nawrócić i ulec pogorszeniu w porównaniu z okresem sprzed leczenia i w czasie jego trwania
- Autoimmunologiczna postać niedokrwistości (zmniejszonej liczby czerwonych krwinek), w której czerwone krwinki są niszczone (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna).

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z tych działań, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Inne działania niepożądane

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Zakażenie wirusem grypy z takimi objawami jak zmęczenie, dreszcze, ból gardła, bóle stawów lub mięśni, gorączka
- Uczucie ucisku lub bólu policzków i czoła (zapalenie zatok)
- Ból głowy
- Biegunka
- Ból pleców
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w badaniach krwi
- Kaszel

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

- Zakażenia grzybicze skóry (grzybica wywołana przez dermatofity) (łupież pstry)
- Zawroty głowy
- Silny ból głowy, któremu często towarzyszą nudności, wymioty i wrażliwość na światło (objawy migreny)
- Mała liczba białych krwinek (limfocyty, leukocyty)
- Osłabienie
- Swędząca, czerwona, piekąca wysypka (wyprysk)
- Świąd
- Wzrost stężenia tłuszczów (triglicerydów) we krwi
- Łysienie
- Duszności
- Depresja
- Nieostre widzenie (patrz także punkt dotyczący obrzęku płamki pod hasłem “Niektóre działania niepożądane mogą być lub stać się ciężkie”)
- Nadciśnienie (lek Fingolimod Accord może powodować łagodny wzrost ciśnienia krwi)
- Ból mięśni
- Ból stawów

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Mała liczba białych krwinek (neutrofile)
- Nastroj depresyjny
- Nudności

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Rak układu chłonnego (chłoniak)

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Obrzęki obwodowe

Jeśli którykolwiek z tych objawów występuje z dużym nasileniem, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Fingolimod Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym oraz blistrze po „Termin ważności (EXP)” / „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie używać leków z opakowań, które są zniszczone lub noszą ślady otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Fingolimod Accord

- Substancją czynną leku jest fingolimod.
- Każda kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to:
Wypełnienie kapsułki: skrobia przeżelowana, stearynian magnezu.
Otoczka kapsułki: żelatyna, dwutlenek tytanu (E171).
Tusz: szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), wodorotlenek potasu, czarny tlenek żelaza (E172), żółty tlenek żelaza (E172).

Jak wygląda lek Fingolimod Accord i co zawiera opakowanie

Jasnożółta nieprzezroczysta / biała nieprzezroczysta żelatynowa kapsułka twarda w rozmiarze „3” z nadrukiem czarnym tuszem „FO 0.5 mg” na części zewnętrznej zawierająca biały lub białawy proszek. Długość każdej kapsułki wynosi około 15,8 mm.

Lek Fingolimod Accord jest dostępny w opakowaniach z blistrami z PVC/PVDC/aluminium, zawierającymi po 7, 28 lub 98 kapsułek twardych. Opakowania z blistrami perforowanymi z PVC/PVDC/aluminium, podzielonymi na pojedyncze dawki, zawierające 7 x 1, 28 x 1 lub 98 x 1 kapsułka twarda

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Hiszpania

Wytwórca

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona
08040 Barcelona, Hiszpania

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Polska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>