Sp. zn. sukls278669/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fingolimod Pharmaselect 0,5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 0,5 mg fingolimodu ve formě fingolimod-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdá želatinová tobolka velikosti 3, o délce přibližně 16 mm, se žlutým neprůhledným víčkem s potiskem „0.5 mg“ černým inkoustem a s bílým neprůhledným tělem, obsahující bílý až téměř bílý prášek,

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fingolimod Pharmaselect je indikován jako jednorázová léčba modifikující průběh onemocnění u vysoce aktivní relabující-remitentní roztroušené sklerózy (RS) u následujících skupin dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších:

- Pacienti s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplnému a adekvátnímu průběhu léčby alespoň jednou léčbou modifikující onemocnění (výjimky a informace o vymývací (wash out) periodě viz body 4.4 a 5.1).

nebo

- Pacienti s rychle se vyvíjející závažnou relabující-remitentní roztroušenou sklerózou definovanou 2 nebo více invalidizujícími relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadoliniem zvýrazněnou lézí na mozkové MRI nebo významným zvýšením zátěže lézí T2 ve srovnání s předchozí nedávnou MR.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s roztroušenou sklerózou.

Dávkování
U dospělých je doporučená dávka přípravku Fingolimod Pharmaselect jedna tvrdá tobolka o síle 0,5 mg jednou denně.

U dětí (ve věku 10 let a více) je doporučená dávka závislá na tělesné hmotnosti:
U dětí s tělesnou hmotností > 40 kg je doporučená dávka přípravku Fingolimod Pharmaselect jedna tvrdá tobolka 0,5 mg jednou denně.

Jiné farmaceutické síly jsou více vhodnější pro podávání dětem ve věku 10 let a více s tělesnou hmotností ≤ 40 kg.

Při přerušení léčby se doporučuje stejné monitorování první dávky jako při zahájení léčby:
- 1 den nebo více během prvních 2 týdnů léčby.
- více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby.
- více než 2 týdny po jednom měsíci léčby.

Pokud je přerušení léčby kratší než výše uvedené, léčba má pokračovat další dávkou podle plánu (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší
Fingolimod Pharmaselect má být používán s opatrností u pacientů ve věku 65 let a starších vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
Fingolimod nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin v pivotních studiích roztroušené sklerózy.
Na základě klinických farmakologických studií není nutná úprava dávky u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater
Fingolimod Pharmaselect nesmí být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugha) (viz bod 4.3). Ačkoli u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky, je třeba při zahájení léčby u těchto pacientů postupovat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost fingolimodu u dětí mladších 10 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

U dětí ve věku 10—12 let jsou k dispozici velmi omezené údaje (viz body 4.4,4.8 a 5.1).

Způsob podání
Tento léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání.
Fingolimod Pharmaselect lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).
Tvrdé tobolky mají být vždy polknuty neporušené, aniž by byly otevřeny.

4.3 Kontraindikace

- Syndrom imunodeficience.
- Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně imunokompromitovaných pacientů (včetně pacientů, kteří v současné době dostávají imunosupresivní léčbu, nebo pacientů s oslabenou imunitou danou předchozí léčbou).
- Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza).
- Aktivní malignity.
- Těžké poškození jater (třída C dle Childa a Pugha).
- Pacienti, kteří měli v předchozích 6 měsících infarkt myokardu (IM), nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu/tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci) nebo srdeční selhání III/IV třídy New York Heart Association (NYHA) (viz bod 4.4).
- Pacienti se závažnými srdečními arytmiemi vyžadujícími antiarytmickou léčbu antiarytmiky třídy Ia nebo III. třídy (viz bod 4.4).
- Pacienti s atrioventrikulárním (AV) blokem druhého stupně Mobitz typu II nebo AV blokem třetího stupně nebo syndromem nemocného sinu, pokud nenosí kardiostimulátor (viz bod 4.4).
- Pacienti s výchozím intervalem QTc ≥ 500 ms (viz bod 4.4).

- Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bradyarytmie
Zahájení léčby vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno s atrioventrikulárním zpožděním, včetně výskytu ojedinělých hlášení přechodného, spontánně odeznívajícího úplného AV bloku (viz body 4.8 a 5.1).

Po první dávce začíná pokles srdeční frekvence během jedné hodiny a je maximální během 6 hodin. Tento účinek po podání dávky přetrvává i v následujících dnech, i když obvykle v mírnější míře, a obvykle v následujících týdnech ustoupí. Při pokračujícím podávání se průměrná srdeční frekvence vrací na výchozí hodnotu do jednoho měsíce. Nicméně jednotliví pacienti nemusí do konce prvního měsíce dosáhnout výchozí tepové frekvence. Abnormality vedení byly typicky přechodné a asymptomatické. Většinou pacienti nepotřebovali léčbu a jejich stav se vyřešil v prvních 24 hodinách během léčby. Je-li to nutné, snížení srdeční frekvence vyvolané fingolimodem lze zvrátit parenterálními dávkami atropinu nebo isoprenalinu.

Všichni pacienti mají mít EKG a měření krevního tlaku provedené před a 6 hodin po první dávce přípravku Fingolimod Pharmaselect. Všichni pacienti mají být sledováni po dobu 6 hodin na známky a příznaky bradykardie s hodinovým měřením srdeční frekvence a krevního tlaku. Během tohoto 6hodinového období se doporučuje nepřetržité monitorování EKG (v reálném čase).

Při přechodu z denní dávky 0,25 mg na denní dávku 0,5 mg se doporučují stejná opatření jako u první dávky.

Pokud se po podání dávky objeví příznaky související s bradyarytmií, je třeba zahájit odpovídající klinickou léčbu a pokračovat v monitorování, dokud příznaky nezmizí. Pokud by pacient vyžadoval farmakologickou intervenci během monitorování první dávky, má být zahájeno monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a monitorování první dávky má být opakováno po druhé dávce přípravku Fingolimod Pharmaselect.

Pokud je srdeční frekvence po 6 hodinách nejnižší od podání první dávky (což naznačuje, že maximální farmakodynamický účinek na srdce nemusí být dosud patrný), má být monitorování prodlouženo nejméně o 2 hodiny a dokud se srdeční frekvence opět nezvýší. Navíc, pokud je po 6 hodinách srdeční frekvence < 45 tepů za minutu u dospělých, < 55 tepů za minutu u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších nebo < 60 bpm u pediatrických pacientů ve věku 10 až do 12 let nebo EKG vykazuje nový nástup AV bloku druhého stupně nebo vyššího stupně nebo QTc interval ≥ 500 ms, je třeba provádět rozšířené monitorování (alespoň noční monitorování) a to dokud nálezy nezmizí. Výskyt AV bloku třetího stupně by měl také vést k rozšířenému monitorování (alespoň noční monitorování).

Účinky na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení se mohou opakovat po opětovném zavedení léčby fingolimodem v závislosti na délce přerušení a době od zahájení léčby fingolimodem. Monitorování příznaků při první dávce, jako při zahájení léčby, je doporučováno i při přerušení léčby (viz část 4.2).

U dospělých pacientů léčených fingolimodem byly hlášeny velmi vzácné případy inverze T-vlny. V případě inverze T-vlny by měl předepisující lékař zajistit, aby se neobjevily žádné související známky nebo příznaky ischemie myokardu. V případě podezření na ischemii myokardu se doporučuje vyhledat radu kardiologa.

Vzhledem k riziku závažných poruch rytmu nebo významné bradykardie přípravek Fingolimod Pharmaselect nemá být používán u pacientů se sinoatriální srdeční blokádou, symptomatickou

bradykardií v anamnéze, recidivující synkopou nebo srdeční zástavou nebo u pacientů s významným prodloužením QT intervalu (QTc > 470 ms [dospělá žena], QTc > 460 ms [pediatrická žena] nebo > 450 ms [dospělí a pediatričtí muži]), nekontrolovanou hypertenzí nebo těžkou spánkovou apnoí (viz také bod 4.3). U těchto pacientů má být léčba přípravkem Fingolimod Pharmaselect zvážena pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální rizika a před zahájením léčby má být léčba konzultována s kardiologem, aby bylo možné určit nejvhodnější monitorování. Pro zahájení léčby se doporučuje prodloužené monitorování alespoň přes noc (viz také bod 4.5).

Fingolimod nebyl studován u pacientů s arytmiemi vyžadujícími léčbu třídy Ia (např. chinidin, disopyramid) nebo antiarytmické přípravky třídy III (např. amiodaron, sotalol).
Antiarytmické léčivé přípravky třídy Ia a III byly spojeny s případy torsade de pointes u pacientů s bradykardií (viz bod 4.3).

Zkušenosti s fingolimodem jsou omezené u pacientů užívajících souběžnou léčbu betablokátory, blokátory kalciových kanálů snižujícími srdeční frekvenci (jako je verapamil nebo diltiazem) nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci (např. ivabradin, digoxin, anticholinesterázy nebo pilokarpin). Vzhledem k tomu, že zahájení léčby fingolimodem je také spojeno se zpomalením srdeční frekvence (viz také bod 4.8 „Bradyarytmie“), může být současné užívání těchto látek během zahájení léčby spojeno se závažnou bradykardií a srdečním blokem. Vzhledem k možnému aditivnímu účinku na srdeční frekvenci léčba přípravkem Fingolimod Pharmaselect nemá být zahájena u pacientů, kteří jsou současně léčeni těmito látkami (viz také bod 4.5). U těchto pacientů má být léčba přípravkem Fingolimod Pharmaselect zvážena pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží potenciální rizika. Pokud je zvažována léčba přípravkem Fingolimod Pharmaselect, je třeba před zahájením léčby vyhledat radu kardiologa ohledně přechodu na léčivé přípravky, které nesnižují srdeční frekvenci. Pokud nelze léčbu snižující srdeční frekvenci ukončit, je třeba vyhledat radu kardiologa, aby se určilo vhodné monitorování první dávky, doporučuje se alespoň prodloužené monitorování přes noc (viz také bod 4.5).

QT interval
V důkladné studii QT intervalu dávek 1,25 nebo 2,5 mg fingolimodu v ustáleném stavu, byl-li stále přítomen negativní chronotropní účinek fingolimodu, vedla léčba fingolimodem k prodloužení QTcl, s horní hranicí 90% CI ≤ 13,0 ms. Neexistuje žádný vztah mezi dávkou nebo expozicí fingolimodem a prodloužením QTcI. Neexistuje žádný konzistentní signál zvýšeného výskytu odlehlých hodnot QTcI, buď absolutních, nebo změn oproti výchozím hodnotám, spojených s léčbou fingolimodem.

Klinický význam tohoto nálezu není znám. Ve studiích roztroušené sklerózy nebyly klinicky relevantní účinky na prodloužení QTc intervalu pozorovány, ale pacienti s rizikem prodloužení QT nebyli zahrnuti do klinických studií.

Léčivým přípravkům, které mohou prodloužit QTc interval, se nejlépe vyvarujte u pacientů s relevantními rizikovými faktory, například hypokalemie nebo vrozené prodloužení QT intervalu.

Imunosupresivní účinky
Fingolimod má imunosupresivní účinek, který předurčuje pacienty k riziku infekce, včetně oportunních infekcí, které mohou být smrtelné a zvyšují riziko vzniku lymfomů a dalších maligních onemocnění, zejména kožních. Lékaři mají pečlivě sledovat pacienty, zejména ty se souběžnými stavy nebo známými faktory, jako je předchozí imunosupresivní léčba. Pokud se objeví podezření na toto riziko, přerušení léčby má lékař zvážit případ od případu (viz také bod 4.4 „Infekce“ a „Kožní novotvary“ a bod 4.8 „Lymfomy“).

Infekce
Základním farmakodynamickým účinkem fingolimodu je na dávce závislé snížení periferní hladiny počtu lymfocytů na 20-30 % výchozích hodnot. Důvodem je reverzibilní sekvestrace lymfocytů v lymfatických tkáních (viz bod 5.1).

Před zahájením léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect má být k dispozici nedávný kompletní krevní obraz (tj. do 6 měsíců nebo po ukončení předchozí léčby). Posouzení kompletního krevního obrazu se také doporučuje pravidelně během léčby, ve 3. měsíci a nejméně jednou ročně poté, a v případě známek infekce. Absolutní počet lymfocytů < 0,2 x 10^9/l, pokud je potvrzen, má vést k přerušení léčby až do zotavení, protože v klinických studiích byla léčba fingolimodem přerušena u pacientů s absolutním počtem lymfocytů < 0,2 x 10^9/l.

Zahájení léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect má být odloženo u pacientů s těžkou aktivní infekcí a to až do jejího vymizení.

Účinky fingolimodu na imunitní systém mohou zvyšovat riziko infekcí, včetně oportunních infekcí (viz bod 4.8). Účinné diagnostické a léčebné strategie mají být použity u pacientů s příznaky infekce během léčby. Při vyhodnocování pacienta s podezřením na vážnou infekci by mělo být zváženo odeslání k lékaři se zkušenostmi s léčbou infekcí. Během léčby pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili příznaky infekce svému lékaři.

Má se zvážit pozastavení léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect, pokud u pacienta dojde k vážné infekci, a před znovuzahájením léčby by mělo být provedeno posouzení poměru přínosů a rizik.

Eliminace fingolimodu po ukončení léčby může trvat až dva měsíce, proto má být udržována opatrnost vůči infekcím po celou tuto dobu. Pacienti mají být poučeni, aby hlásili příznaky infekce do 2 měsíců po ukončení léčby fingolimodem.

Infekce virem herpes
S fingolimodem se kdykoli během léčby mohou vyskytnout závažné, život ohrožující a někdy fatální případy encefalitidy, meningitidy nebo meningoencefalitidy způsobené viry herpes simplex a varicella zoster. Pokud se objeví herpetická encefalitida, meningitida nebo meningoencefalitida, je třeba přerušit léčbu přípravkem Fingolimod Pharmaselect a podat odpovídající léčbu příslušné infekce.

Pacienti musí být před léčbou přípravkem Fingolimod Pharmaselect vyšetřeni z hlediska jejich imunity vůči planým neštovicím (varicella). Před zahájením léčby fingolimodem se doporučuje, aby pacienti bez potvrzení anamnézy neštovic v anamnéze nebo bez dokumentace úplného očkování vakcínou proti planým neštovicím podstoupili testování protilátek proti viru varicella zoster (VZV). Před zahájením léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect se doporučuje kompletní očkování pro pacienty s negativními protilátkami pomocí vakcíny proti planým neštovicím (viz bod 4.8). Zahájení léčby fingolimodem má být odloženo o 1 měsíc, aby bylo možné dosáhnout plného účinku vakcinace.

Kryptokoková meningitida
Případy kryptokokové meningitidy (plísňové infekce), někdy fatální, byly hlášeny po zavedení přípravku na trh po přibližně 2—3 letech léčby, ačkoli přesný vztah s délkou léčby není znám (viz bod 4.8). Pacienti s příznakyy a známkami shodnými s kryptokokovou meningitidou (např. bolestí hlavy doprovázenou duševními změnami, jako je zmatenost, halucinace a/nebo změny osobnosti) mají podstoupit okamžité diagnostické vyšetření. Je-li diagnostikována kryptokoková meningitida, užívání fingolimodu má být pozastaveno a měla by být zahájena vhodná léčba. Má být provedena multidisciplinární konzultace (tj. specialista na infekční choroby), je-li opětovné zahájení léčby fingolimodem oprávněné.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie
Při léčbě fingolimodem byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) již od registrace (viz bod 4.8). PML je oportunní infekce způsobená JC virem (virus Johna Cunninghama, JCV), který může být smrtelný nebo vést k těžkému postižení. K případům PML došlo po přibližně 2—3 letech léčby monoterapií bez předchozí expozice natalizumabu. Ačkoli se zdá, že se odhadované riziko zvyšuje s kumulativní expozicí v průběhu času, přesný vztah k délce léčby není znám. Další případy PML se vyskytly u pacientů, kteří byli dříve léčeni natalizumabem, který má známou souvislost s PML. PML se může vyskytnout pouze v přítomnosti infekce JCV. Pokud se provádí testování JCV, je třeba vzít v úvahu, že vliv lymfopenie na přesnost testování protilátek proti JCV nebyl u pacientů léčených fingolimodem studován. Je třeba také poznamenat, že negativní test

protilátek proti JCV nevylučuje možnost následné infekce JCV. Před zahájením léčby fingolimodem by měla být k dispozici výchozí MR (obvykle do 3 měsíců) jako reference. Nálezy MR mohou být patrné před klinickými příznaky nebo symptomy. Během rutinní MR (v souladu s národními a místními doporučeními) lékaři mají věnovat pozornost sugestivním lézím PML. MR lze považovat za součást zvýšené bdělosti u pacientů, u nichž se předpokládá zvýšené riziko PML. U pacientů léčených fingolimodem byly hlášeny případy asymptomatické PML na základě nálezů MR a pozitivní JCV DNA v mozkomíšním moku. Pokud existuje podezření na PML, má být okamžitě provedena MR pro diagnostické účely a léčba fingolimodem má být pozastavena až do vyloučení PML.

Infekce lidským papilomavirem
Infekce lidským papilomavirem (HPV), včetně papilomů, dysplazie, bradavic a rakoviny spojené s HPV, byly hlášeny v souvislosti s léčbou fingolimodem po jeho zavedení na trh (viz oddíl 4.8) Vzhledem k imunosupresivním vlastnostem fingolimodu je třeba zvážit očkování proti HPV před zahájením léčby fingolimodem s přihlédnutím k doporučením očkování. Screening rakoviny, včetně Pap testu, se doporučuje podle standardní péče.

Makulární edém
Makulární edém s nebo bez vizuálních příznaků byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, přičemž se většinou vyskytoval převážně v prvních 3 až 4 měsících léčby (viz oddíl 4.8). Proto se doporučuje oftalmologické vyšetření 3-4 měsíce po zahájení léčby. Hlásí-li pacienti poruchy zraku kdykoliv během léčby, mělo by být provedeno vyšetření očního pozadí, včetně makuly.

Pacienti s anamnézou uveitidy a pacienti s cukrovkou mají zvýšené riziko makulárního edému (viz bod 4.8). Fingolimod nebyl studován u pacientů s roztroušenou sklerózou se souběžným onemocněním cukrovky. Doporučuje se, aby pacienti s roztroušenou sklerózou a cukrovkou nebo s anamnézou uveitidy podstoupili před zahájením léčby oftalmologické vyšetření a následná vyšetření během léčby.

Pokračování léčby u pacientů s makulárním edémem nebylo hodnoceno. Doporučuje se přerušit léčbu přípravkem Fingolimod Pharmaselect, pokud se u pacienta objeví makulární edém. Rozhodnutí o tom, zda má být léčba znovu zahájena po vymizení makulárního edému, musí brát v úvahu potenciální přínosy a rizika pro jednotlivého pacienta.

Poranění jater
Zvýšené jaterní enzymy, zejména alaninaminotransamináza (ALT), ale také gama-glutamyltransferáza (GGT) a aspartát transamináza (AST) byly hlášeny u pacientů s RS léčených fingolimodem. Byly také hlášeny případy akutního selhání jater vyžadujícího transplantaci jater a klinicky významné poškození jater. Známky poškození jater, včetně výrazně zvýšených sérových jaterních enzymů a zvýšeného celkového bilirubinu, se objevily již deset dní po první dávce a byly hlášeny i po dlouhodobém užívání. V klinických studiích došlo u 8,0 % dospělých pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg k trojnásobnému zvýšení horní hranice normálu (ULN) ve srovnání s 1,9 % pacientů s placebem. 5násobné zvýšení ULN se vyskytlo u 1,8 % pacientů užívajících fingolimod a u 0,9 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích byl fingolimod přerušen, pokud zvýšení překročilo 5násobek ULN. U některých pacientů došlo k recidivě zvýšení jaterních transaminás při opětovném podání, což podporuje vztah k fingolimodu. V klinických studiích došlo ke zvýšení transaminás kdykoli během léčby, ačkoli většina se objevila během prvních 12 měsíců. Hladiny sérových transaminás se vrátily k normálu přibližně do 2 měsíců po ukončení léčby fingolimodem.

Fingolimod nebyl studován u pacientů s vážným předchozím poškozením jater (třída C dle Childa Pugha) a nemá být používán u těchto pacientů (viz oddíl 4.3).

Vzhledem k imunosupresivním vlastnostem fingolimodu by zahájení léčby mělo být odloženo u pacientů s aktivní virovou hepatitidou a to až do vyřešení.

Před zahájením léčby mají být k dispozici nedávné hladiny transaminás a bilirubinu (tj. během posledních 6 měsíců). Při absenci klinických příznaků je nutno monitorovat jaterní transaminázy a

sérový bilirubin v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby a poté pravidelně až do 2 měsíců po ukončení léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect. Při absenci klinických příznaků, jsou-li jaterní transaminázy vyšší než 3, ale méně než 5násobek ULN bez zvýšení sérového bilirubinu, je třeba zahájit častější monitorování včetně měření sérového bilirubinu a alkalické fosfatázy (ALP), aby se zjistilo, zda se vyskytne další zvýšení, a aby se zjistilo, zda je přítomna alternativní etiologie jaterní dysfunkce. Pokud jsou jaterní transaminázy alespoň 5krát vyšší než ULN nebo alespoň 3krát vyšší než ULN spojené s jakýmkoli zvýšením sérového bilirubinu, je třeba léčbu přípravkem Fingolimod Pharmaselect přerušit. Monitorování jater by mělo pokračovat. Pokud se hladiny v séru vrátí k normálu (včetně zjištění alternativní příčiny jaterní dysfunkce), může být léčba přípravkem Fingolimod Pharmaselect znovu zahájena na základě pečlivého posouzení přínosů a rizik pacienta.

U pacientů, u kterých se objeví příznaky naznačující jaterní dysfunkci, jako je nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, anorexie nebo žloutenka a/nebo tmavá moč, mají být okamžitě zkontrolovány jaterní enzymy a bilirubin, a léčba by měla být přerušena, pokud se potvrdí významné poškození jater. Léčba by neměla být obnovena, pokud nelze stanovit přijatelnou alternativní etiologii známek a symptomů poškození jater.

Ačkoli neexistují žádné údaje, které by prokazovaly, že pacienti s již existujícím onemocněním jater jsou vystaveni zvýšenému riziku vzniku zvýšených jaterních funkčních testů při užívání fingolimodu, je třeba při užívání tohoto přípravku Fingolimod Pharmaselect postupovat opatrně u pacientů s anamnézou významného onemocnění jater.

Účinky krevního tlaku
Pacienti s hypertenzí nekontrolovanou medikací byli vyloučeni z účasti na klinických studiích před uvedením přípravku na trh, a zvláštní péče je indikována, pokud jsou přípravkem Fingolimod Pharmaselect léčeni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí.

V klinických studiích RS došlo u pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg k průměrnému zvýšení přibližně 3 mmHg v systolickém tlaku a přibližně 1 mmHg při diastolickém tlaku, nejprve zjištěno přibližně 1 měsíc po zahájení léčby a přetrvávající s pokračující léčbou. Ve dvouleté placebem kontrolované studii byla hypertenze hlášena jako nežádoucí příhoda u 6,5 % pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg a u 3,3 % pacientů užívajících placebo. Proto má být krevní tlak během léčby pravidelně sledován.

Respirační účinky
Při léčbě fingolimodem bylo zaznamenáno mírné, dávkou závislé snížení hodnot u maximálního výdechového objemu (FEV_1) a difuzní kapacity pro oxid uhelnatý (DLCO) počínaje prvním měsícem, které se následně stabilizovalo. Fingolimod Pharmaselect má být používán s opatrností u pacientů se závažným onemocněním dýchacích cest, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní chorobou (viz bod 4.8).

Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci
Vzácné případy syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES) byly hlášeny při dávce 0,5 mg v klinických studiích a po zavedení přípravku na trh (viz bod 4.8). Hlášené příznaky zahrnovaly náhlý nástup silné bolesti hlavy, nauzeu, zvracení, změněný duševní stav, poruchy zraku a epileptický záchvat. Příznaky PRES jsou obvykle reverzibilní, ale mohou se vyvinout v ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo krvácení
do mozku. Zpoždění v diagnostice a léčbě může vést k trvalým neurologickým následkům. Je-li podezření na PRES, užívání přípravku Fingolimod Pharmaselect má být přerušeno.

Předchozí léčba imunosupresivní nebo imunomodulační léčbou
Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinnost a bezpečnost fingolimodu při přechodu pacientů z léčby teriflunomidem, dimethyl-fumarátem nebo alemtuzumabem na fingolimod. Při přechodu pacientů z jiné léčby modifikující onemocnění na Fingolimod Pharmaselect je třeba zvážit poločas eliminace a způsob působení jiné léčby, aby se zabránilo přidání imunitního účinku a zároveň minimalizovalo riziko reaktivace onemocnění. Před zahájením léčby přípravkem Fingolimod

Pharmaselect se doporučuje provést kompletní krevní obraz aby se zajistilo, že imunitní účinky předchozí léčby (tj. cytopenie) vymizely.

Užívání přípravku Fingolimod Pharmaselect lze obecně zahájit bezprostředně po ukončení léčby interferonem nebo glatiramer-acetátem.

U dimethyl-fumarátu doba vymývání má být dostatečná k tomu, aby došlo k zotavení kompletního krevního obrazu před začátkem léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect.

Vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasu natalizumabu trvá eliminace po ukončení užívání obvykle až 2—3 měsíce. Teriflunomid se také pomalu vylučuje z plazmy. Bez zrychlení eliminačního postupu může clearance teriflunomidu z plazmy trvat několik měsíců až 2 roky. Je doporučeno provést urychlený postup eliminace, jak je popsáno v charakteristikách přípravku teriflunomidu, ale doba vymývání nemá být kratší než 3,5 měsíce.
Je nutná opatrnost ohledně možných současných imunitních účinků při přechodu pacientů z natalizumabu nebo teriflunomidu na přípravek FIngolimod Pharmaselect.

Alemtuzumab má hluboké a dlouhodobé imunosupresivní účinky. Vzhledem k tomu, že skutečná doba trvání těchto
účinků není známa, zahájení léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect po alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud přínosy takové léčby jednoznačně nepřeváží rizika pro jednotlivého pacienta.

Rozhodnutí o dlouhodobé souběžné léčbě kortikosteroidy má být učiněno po pečlivém zvážení.

Současné podávání se silnými induktory CYP450
Kombinace fingolimodu se silnými induktory CYP450 má být používána s opatrností. Současné podávání s třezalkou tečkovanou se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Maligní nádory

Kožní malignity
Bazocelulární karcinom (BCC) a další kožní novotvary, včetně maligního melanomu, spinocelulárního karcinomu, Kaposiho sarkomu a karcinomu Merkelových buněk byly hlášeny u pacientů užívající fingolimod (viz bod 4.8). Je vhodná opatrnost ohledně kožních lézí a doporučuje se lékařské vyšetření kůže při zahájení léčby a poté každých 6 až 12 měsíců s ohledem na klinické posouzení. Pokud jsou zjištěny podezřelé léze, pacient má být odeslán k dermatologovi.

Vzhledem k tomu, že existuje potenciální riziko vzniku maligních kožních výrůstků, pacienti léčení fingolimodem mají být
varováni před vystavením se slunečnímu záření bez ochrany. Tito pacienti nemají dostávat souběžnou fototerapii s UVB-zářením nebo PUVA-fotochemoterapii.

Lymfomy
V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy lymfomu (viz bod 4.8). Hlášené případy byly heterogenní povahy, zejména non-Hodgkinův lymfom, včetně B-buněčných a T-buněčných lymfomů. Byly pozorovány případy kožního T-buněčného lymfomu (mycosis fungoides). Byl také pozorován fatální případ B-buněčného lymfomu pozitivního na virus Epstein-Barr (EBV). Pokud existuje podezření na lymfom, léčba by měla být přerušena.

Ženy ve fertilním věku
Vzhledem k riziku pro plod je fingolimod kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být ženy ve fertilním věku informovány o tomto riziku pro plod, musí mít negativní těhotenský test a musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 2 měsíců po ukončení léčby (viz body 4.3 a 4.6 a informace obsažené v informačním balíčku pro lékaře).

Tumefaktivní léze
Vzácné případy tumefaktivních lézí spojených s relapsem RS byly hlášeny po uvedení přípravku na trh. V případě závažných relapsů má být provedena MR, aby se vyloučily tumefaktivní léze. Přerušení léčby by měl lékař zvážit případ od případu s přihlédnutím k individuálním přínosům a rizikům.

Návrat aktivity onemocnění (rebound) po ukončení léčby fingolimodem
Po uvedení přípravku na trh byla vzácně pozorována závažná exacerbace onemocnění u některých pacientů po ukončení užívání fingolimodu. Toto bylo obecně pozorováno do 12 týdnů po ukončení léčby fingolimodem, ale bylo také hlášeno až do 24 týdnů po ukončení léčby fingolimodem. Při zastavení léčby fingolimodem je proto nutná opatrnost. Pokud je považováno za nutné ukončení užívání fingolimodu, měla by být zvážena možnost opětovného výskytu mimořádně vysoké aktivity nemoci a pacienti mají být monitorováni na příslušné známky a příznaky. Případně má být zahájena vhodná léčba podle potřeby (viz „Ukončení léčby“ níže)

Ukončení léčby
Pokud se rozhodne o ukončení léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect, je nutný 6týdenní interval bez léčby na základě poločasu, aby se fingolimod odstranil z oběhu (viz bod 5.2). Počet lymfocytů se u většiny pacientů postupně vrací do normálního rozmezí během 1—2 měsíců po ukončení léčby (viz bod 5.1), i když úplné zotavení může u některých pacientů trvat podstatně déle. Zahájení jiných terapií během tohoto intervalu povede k souběžné expozici fingolimodu. Použití imunosupresiv brzy po ukončení podávání fingolimodu může vést k aditivnímu účinku na imunitní systém, a proto je nutná opatrnost.

Opatrnost je rovněž nutná při ukončení léčby fingolimodem z důvodu rizika reboundu (viz „Návrat aktivity onemocnění (rebound) po ukončení léčby fingolimodem“ výše). Pokud je přerušení léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect považováno za nezbytné, pacienti mají být během této doby monitorováni na příslušné známky možného reboundu.

Interference se sérologickým testováním
Vzhledem k tomu, že fingolimod redistribucí v sekundárních lymfatických orgánech snižuje počet lymfocytů v krvi, nelze k vyhodnocení stavu podskupiny lymfocytů u pacienta léčeného fingolimodem využít počet lymfocytů v periferní krvi. Laboratorní testy zahrnující použití cirkulujících mononukleárních buněk vyžadují větší objemy krve v důsledku snížení počtu cirkulujících lymfocytů.

Pediatrická populace
Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů je podobný jako u dospělých, a varování a bezpečnostní opatření pro dospělé se proto vztahují také na pediatrické pacienty.

Při předepisování přípravku Fingolimod Pharmaselect dětským pacientům je třeba vzít v úvahu zejména následující skutečnosti:
- Při první dávce je třeba dodržovat bezpečnostní opatření (viz výše „Bradyarytmie“). Při přechodu z denní dávky 0,25 mg na denní dávku 0,5 mg se doporučují stejná opatření jako u první dávky.
- V kontrolované pediatrické studii D2311 byly hlášeny případy epileptických záchvatů, úzkosti, depresivní nálady a deprese s vyšší incidencí u pacientů léčených fingolimodem ve srovnání s pacienty léčenými interferonem beta-1a. U této podskupiny je nutná opatrnost (viz „Pediatrická populace“ v bodě 4.8).
- U pediatrických pacientů užívajících fingolimod bylo zaznamenáno mírné izolované zvýšení bilirubinu.
- Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti před zahájením léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect dokončili veškerou imunizaci v souladu se současnými pokyny pro imunizaci (viz výše „Infekce“).
- U dětí ve věku 10—12 let s tělesnou hmotností do 40 kg nebo ve stádiu Tanner < 2 jsou k dispozici velmi omezené údaje (viz body 4.8 a 5.1). U těchto podskupin je nutná opatrnost vzhledem k velmi omezeným znalostem dostupných z klinické studie.
- Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u pediatrické populace nejsou k dispozici.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antineoplastické, imunomodulační nebo imunosupresivní léčby
Vzhledem k riziku aditivních účinků imunitního systému nemají být podávány současně antineoplastické, imunomodulační nebo imunosupresivní léčby (viz body 4.3 a 4.4).

Při přechodu pacientů z dlouhodobě působících terapií s imunitním účinkem, jako je natalizumab, teriflunomid nebo mitoxantron, je třeba postupovat opatrně (viz bod 4.4). V klinických studiích roztroušené sklerózy nebyla souběžná léčba relapsů s krátkým průběhem kortikosteroidů spojena se zvýšenou mírou infekce.

Očkování
Během léčby fingolimodem a po dobu až dvou měsíců po ní může být očkování méně účinné. Použití živých atenuovaných vakcín může nést riziko infekcí, a proto je třeba se mu vyhnout (viz body 4.4 a 4.8).

Látky vyvolávající bradykardii
Fingolimod byl studován v kombinaci s atenololem a diltiazemem. Pokud byl fingolimod použit s atenololem ve studii interakcí u zdravých dobrovolníků, došlo při zahájení léčby fingolimodem k dalšímu 15% snížení srdeční frekvence, což je účinek, který nebyl pozorován u diltiazemu. Léčba fingolimodem nemá být zahájena u pacientů užívajících betablokátory nebo jiné látky, které mohou snižovat srdeční frekvenci, jako jsou antiarytmika třídy Ia a III, blokátory kalciových kanálů (jako je verapamil nebo diltiazem), ivabradin, digoxin, anticholinesterázy nebo pilokarpin kvůli možným aditivním účinkům na srdeční frekvenci (viz body 4.4 a 4.8). Pokud je u těchto pacientů zvažována léčba fingolimodem, je třeba vyhledat radu kardiologa ohledně přechodu na léčivé přípravky, které nesnižují srdeční frekvenci, nebo je doporučeno odpovídající monitorování pro zahájení léčby, alespoň přes noc, pokud nelze léčbu snižující srdeční frekvenci zastavit.

Farmakokinetické interakce jiných látek s fingolimodem
Fingolimod je metabolizován hlavně prostřednictvím CYP4F2. Jiné enzymy, jako je CYP3A4, mohou také přispívat k jeho metabolismu, zejména v případě silné indukce CYP3A4. Neočekává se, že by silné inhibitory transportérních proteinů ovlivňovaly rozložení fingolimodu. Současné podávání fingolimodu s ketokonazolem vedlo k 1,7násobnému zvýšení expozice fingolimodu a fingolimodfosfátu (AUC) inhibicí CYP4F2. Je třeba postupovat opatrně u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, některé makrolidy, jako je klarithromycin nebo telithromycin).

Současné podávání karbamazepinu 600 mg dvakrát denně v ustáleném stavu a jedné dávky fingolimodu 2 mg snížilo AUC fingolimodu a jeho metabolitu přibližně o 40 %. Další silné induktory enzymů CYP3A4, například rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz a třezalka tečkovaná může snížit AUC fingolimodu a jeho metabolitu alespoň v tomto rozsahu. Vzhledem k tomu, že by to mohlo potenciálně zhoršit účinnost, má být jejich současné podávání používáno s opatrností. Současné podávání s třezalkou tečkovanou se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce fingolimodu s jinými látkami
Je nepravděpodobné, že by fingolimod interagoval s látkami vylučovanými převážně enzymy CYP450 nebo substráty hlavních transportérních proteinů.

Současné podávání fingolimodu s cyklosporinem nevyvolalo žádnou změnu expozice cyklosporinu nebo fingolimodu. Proto se neočekává, že by fingolimod měnil farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4.

Současné podávání fingolimodu s perorálními kontraceptivy (ethinylestradiol a levonorgestrel) nevyvolalo žádnou změnu expozice perorální antikoncepci. Nebyly provedeny žádné studie interakcí s perorálními kontraceptivy obsahujícími jiné progestageny, účinek fingolimodu na jejich expozici se však neočekává.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen
Fingolimod je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.3). Proto před zahájením léčby u žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní výsledek těhotenského testu a mělo by být poskytnuto poradenství ohledně vážného rizika pro plod. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 2 měsíců po ukončení léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect, protože odstranění fingolimodu z těla po ukončení léčby trvá přibližně 2 měsíce (viz bod 4.4).

Specifická opatření jsou také zahrnuta v informačním balíčku pro lékaře. Tato opatření musí být provedena před předepsáním fingolimodu pacientkám a během léčby.

Při ukončení léčby fingolimodem pro plánování těhotenství je třeba zvážit možný návrat aktivity onemocnění (viz bod 4.4).

Těhotenství
Na základě zkušeností u člověka naznačují postmarketingové údaje, že použití fingolimodu je spojeno s dvojnásobným zvýšeným rizikem závažných vrozených malformací při podávání během těhotenství ve srovnání s frekvencí pozorovanou v běžné populaci (2—3 %; EUROCAT).

Nejčastěji byly hlášeny následující závažné malformace:
- Vrozené srdeční onemocnění, jako jsou defekty síňového a komorového septa, Fallotova tetralogie
- Renální abnormality
- Abnormality pohybového aparátu

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích fingolimodu na průběh porodu a narození dítěte.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně ztráty plodu a orgánových defektů, zejména přetrvávající truncus arteriosus a defekt komorového septa (viz bod 5.3). Kromě toho je známo, že receptor ovlivněný fingolimodem (sfingosin 1-fosfátový receptor) se podílí na tvorbě cév během embryogeneze.
V důsledku toho je fingolimod během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Léčba fingolimodem má být ukončena 2 měsíce před plánováním těhotenství (viz bod 4.4). Pokud žena během léčby otěhotní, musí být léčba fingolimodem přerušen. Má být poskytnuta lékařská pomoc ohledně rizika škodlivých účinků na plod spojených s léčbou a mají být provedena ultrasonografická vyšetření.

Kojení
Fingolimod se v období kojení vylučuje do mléka léčených zvířat (viz bod 5.3). Vzhledem k možnému výskytu závažných nežádoucích účinků na fingolimod u kojených dětí ženy, které dostávají Fingolimod Pharmaselect, nemají kojit.

Plodnost
Údaje z předklinických studií nenaznačují, že by fingolimod byl spojen se zvýšeným rizikem snížené plodnosti (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fingolimod Pharmaselect nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Při zahájení léčby se však mohou občas objevit závratě nebo ospalost. Při zahájení léčby přípravkem Fingolimod Pharmaselect se doporučuje, aby pacienti byli sledováni po dobu 6 hodin (viz bod 4.4 „Bradyarytmie“).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 10 %) při dávce 0,5 mg byly bolesti hlavy (24,5 %), zvýšení hodnot jaterních enzymů (15,2 %), průjem (12,6 %), kašel (12,3 %), chřipka (11,4 %), sinusitida (10,9 %) a bolesti zad (10,0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a získané po uvedení přípravku na trh prostřednictvím spontánních kazuistik nebo případů z literatury jsou uvedeny níže. Frekvence byla definována podle následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

Infekce a zamoření	
Velmi časté	Chřipka Sinusitida
Časté	Infekce virem herpes Bronchitida Pityriasis versicolor
Méně časté	Zápal plic
Není známo	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)** Kryptokokové infekce**
Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)	
Časté	Bazocelulární karcinom
Méně časté	Maligní melanom****
Vzácné	Lymfom*** Spinocelulární karcinom****
Velmi vzácné	Kaposiho sarkom****
Není známo	Karcinom Merkelových buněk***
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Lymfopenie Leukopenie
Méně časté	Trombocytopenie
Není známo	Autoimunitní hemolytická anémie*** Periferní edém***
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivní reakce, včetně vyrážky, kopřivky a angioedému po zahájení léčby***
Psychiatrické poruchy	
Časté	Deprese
Méně časté	Depresivní nálada
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Závrať Migréna
Méně časté	Epileptické záchvaty
Vzácné	Reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES)*
Není známo	Závažná exacerbace onemocnění po ukončení léčby fingolimodu***
Oční vady	
Časté	Rozmazané vidění
Méně časté	Makulární edém
Srdeční vady	

Časté	Bradykardie Atrioventrikulární blok
Velmi vzácné	Inverze T-vlny***
Cévní poruchy	
Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Kašel
Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Průjem
Méně časté	Nauzea***
Hepatobiliární poruchy	
Není známo	Akutní jaterní selhání***
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Ekzém Alopecie Pruritus
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně	
Velmi časté	Bolesti zad
Časté	Myalgie Artralgie
Obecné poruchy a podmínky v místě podání	
Časté	Astenie
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšení hodnot jaterních enzymů (zvýšená hladina alanintransaminázy, gama glutamyltransferázy, aspartát transaminázy)
Časté	Snížená tělesná hmotnost*** Zvýšení hladiny triglyceridů v krvi
Méně časté	Snížený počet neutrofilů

* Kategorie frekvence byla založena na odhadované expozici přibližně 10 000 pacientů fingolimodu ve všech klinických studiích.

** PML a kryptokokové infekce (včetně případů kryptokokové meningitidy) byly hlášeny po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.4).

*** Nežádoucí účinky ze spontánních zpráv a literatury.

**** Kategorie frekvence a hodnocení rizika byly založeny na odhadované expozici více než 24 000 pacientů fingolimodu 0,5 mg ve všech klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V klinických studiích roztroušené sklerózy byl celkový výskyt infekcí (65,1 %) při dávce 0,5 mg podobný jako u placeba. U pacientů léčených fingolimodem však byly častější infekce dolních cest dýchacích, především bronchitida a v menší míře herpetická infekce a pneumonie.

Některé případy diseminované herpetické infekce, včetně smrtelných případů, byly hlášeny i při dávce 0,5 mg.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy infekcí oportunními patogeny, jako jsou virové (např. virus varicella zoster [VZV], virus Johna Cunninghama [JCV] způsobující progresivní multifokální leukoencefalopatie, virus herpes simplex [HSV]) a houbové (např. kryptokoky včetně kryptokokové meningitidy) nebo bakteriální (např. atypické mykobakterie), z nichž některé byly fatální (viz bod 4.4).

Infekce lidským papilomavirem (HPV), včetně papilomů, dysplazie, bradavice a rakoviny spojené s HPV, byly hlášeny v souvislosti s léčbou fingolimodem po jeho zavedení na trh (viz bod 4.8)

Vzhledem k imunosupresivním vlastnostem fingolimodu je třeba zvážit očkování proti HPV před zahájením léčby fingolimodem s přihlédnutím k doporučením očkování. Screening rakoviny, včetně Pap testu, se doporučuje podle standardní péče.

Makulární edém
V klinických studiích roztroušené sklerózy se makulární edém vyskytl u 0,5 % pacientů léčených doporučenou dávkou 0,5 mg a u 1,1 % pacientů léčených vyšší dávkou 1,25 mg. Většina případů se vyskytla během prvních 3-4 měsíců léčby. Někteří pacienti vykazovali rozmazané vidění nebo sníženou zrakovou ostrost, ale jiní byli asymptomatičtí a diagnostikováni při rutinním oftalmologickém vyšetření. Makulární edém se obecně po ukončení léčby spontánně zlepšil nebo odezněl. Riziko recidivy po opětovném podání nebylo hodnoceno.

Výskyt makulárního edému je zvýšený u pacientů s roztroušenou sklerózou s anamnézou uveitidy (17 % s anamnézou uveitidy vs. 0,6 % bez anamnézy uveitidy). Fingolimod nebyl studován u pacientů s roztroušenou sklerózou s cukrovkou, což je onemocnění, které je spojeno se zvýšeným rizikem makulárního edému (viz bod 4.4). V klinických studiích po transplantaci ledvin, do nichž byli zahrnuti pacienti s cukrovkou, vedla léčba fingolimodem 2,5 mg a 5 mg k dvojnásobnému zvýšení výskytu makulárního edému.

Bradyarytmie
Zahájení léčby vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpožděním atrioventrikulárního vedení. V klinických studiích roztroušené sklerózy byl maximální pokles srdeční frekvence pozorován během 6 hodin po zahájení léčby s poklesem průměrné srdeční frekvence o 12-13 tepů za minutu u fingolimodu 0,5 mg. Srdeční frekvence nižší než 40 tepů za minutu u dospělých a nižší než 50 tepů za minutu u pediatrických pacientů byla zřídka pozorována u pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg. Průměrná srdeční frekvence se vrátila k výchozím hodnotám do 1 měsíce po chronické léčbě. Bradykardie byla obecně asymptomatická, ale u některých pacientů se vyskytly mírné až středně závažné příznaky, včetně hypotenze, závratě, únavy a/nebo palpitací, které odezněly během prvních 24 hodin po zahájení léčby (viz také body 4.4 a 5.1).

V klinických studiích roztroušené sklerózy byla detekována blokáda prvního stupně atrioventrikulárního vedení (prodloužený PR interval
na EKG) po zahájení léčby u dospělých i pediatrických pacientů. V klinických studiích dospělých se vyskytla u 4,7 % pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg, u 2,8 % pacientů užívajících intramuskulární interferon beta-1a a u 1,6 % pacientů užívajících placebo. Atrioventrikulární blok druhého stupně byl detekován u méně než 0,2 % dospělých pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg. Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány izolované zprávy o přechodném, spontánně odeznívajícím úplném AV bloku během šestihodinového monitorovacího období po první dávce fingolimodu. Pacienti se spontánně zotavili. Abnormality vodivosti pozorované jak v klinických studiích, tak po uvedení přípravku na trh byly typicky přechodné, asymptomatické a vymizely během prvních 24 hodin po zahájení léčby. Ačkoli většina pacientů nevyžadovala lékařskou intervenci, jednomu pacientovi na fingolimodu 0,5 mg byl podáván isoprenalin pro asymptomatický atrioventrikulární blok Mobitz I druhého stupně.

Po uvedení přípravku na trh se během 24 hodin od první dávky vyskytly izolované příhody s opožděným nástupem, včetně přechodné asystoly a nevysvětlitelné smrti. Tyto případy byly zkomplikovány souběžnými léčivými přípravky a/nebo již existujícím onemocněním. Vztah těchto příhod s fingolimodem je nejistý.

Krevní tlak
V klinických studiích roztroušené sklerózy byl fingolimod 0,5 mg spojen s průměrným zvýšením systolického tlaku přibližně o 3 mmHg a diastolického tlaku přibližně o 1 mmHg, což se projevilo přibližně 1 měsíc po zahájení léčby. Zvýšení přetrvávalo i při pokračující léčbě. Hypertenze byla hlášena u 6,5 % pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg a u 3,3 % pacientů užívajících placebo. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy hypertenze během prvního měsíce od zahájení léčby a v první den léčby, které mohou vyžadovat léčbu antihypertenzivy nebo přerušení podávání fingolimodu (viz také bod 4.4 „Účinky krevního tlaku“).

Jaterní funkce
Zvýšení jaterních enzymů bylo hlášeno u dospělých a pediatrických pacientů s roztroušenou sklerózou léčených fingolimodem. V klinických studiích došlo u 8,0 % dospělých pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg asymptomatického zvýšení sérových hladin ALT ≥ 3 x ULN (horní hranice normálu) a 1,8 % dospělých pacientů léčených fingolimodem ≥ 5 x ULN. U některých pacientů došlo po opětovném podání k recidivě zvýšení jaterních transamináz, což podporuje vztah k léčivému přípravku. V klinických studiích došlo ke zvýšení transamináz kdykoli během léčby, ačkoli většina se objevila během prvních 12 měsíců. Hladiny ALT se vrátily k normálu přibližně do 2 měsíců po ukončení léčby. U malého počtu pacientů (n=10 při 1,25 mg, n=2 při 0,5 mg), u kterých došlo ke zvýšení ALT ≥ 5 x ULN a kteří pokračovali v léčbě fingolimodem, se hladiny ALT vrátily k normálu přibližně během 5 měsíců (viz také bod 4.4 „Jaterní funkce“).

Poruchy nervového systému
V klinických studiích se u pacientů léčených fingolimodem ve vyšších dávkách (1,25 nebo 5,0 mg) vyskytly vzácné příhody postihující nervový systém, včetně ischemických a hemoragických mozkových příhod a neurologických atypických poruch, jako jsou příhody podobné akutní diseminované encefalomyelitidě (ADEM).

Případy záchvatů, včetně status epilepticus, byly hlášeny při použití fingolimodu v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

Cévní poruchy
Vzácné případy okluzivního onemocnění periferních tepen se vyskytly u pacientů léčených fingolimodem ve vyšších dávkách (1,25 mg).

Dýchací systém
Byla pozorována mírná, na dávce závislá snížení hodnot pro maximální výdechový objem (FEV_1) a difuzní kapacitu pro oxid uhelnatý (DLCO) při léčbě fingolimodem od prvního měsíce, která se následně stabilizovala. Ve 24. měsíci bylo snížení oproti výchozím hodnotám v procentech předpokládaného FEV_1 2,7 % u fingolimodu 0,5 mg a 1,2 % u placeba, což je rozdíl, který ustoupil po ukončení léčby. U DLCO bylo snížení ve 24. měsíci 3,3 % u fingolimodu 0,5 mg a 2,7 % u placeba (viz také bod 4.4, Respirační účinky).

Lymfomy
V klinických studiích i po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy lymfomu různých odrůd, včetně fatálního případu B-buněčného lymfomu pozitivního na virus Epstein-Barr (EBV). Incidence případů non-Hodgkinova lymfomu (B-buněk a T-buněk) byla v klinických studiích vyšší, než se očekávalo v běžné populaci. Některé případy T-buněčného lymfomu byly také hlášeny po uvedení přípravku na trh, včetně případů kožního T-buněčného lymfomu (mycosis fungoides) (viz také bod 4.4, Maligní nádory).

Hemofagocytární syndrom
U pacientů léčených fingolimodem v souvislosti s infekcí byly hlášeny velmi vzácné případy hemofagocytárního syndromu (HPS) s fatálním následkem. HPS je vzácný stav, který byl popsán ve spojení s infekcemi, imunosupresí a řadou autoimunitních onemocnění.

Pediatrická populace
V kontrolované pediatrické studii D2311 (viz bod 5.1) byl bezpečnostní profil u pediatrických pacientů (ve věku 10 do méně než 18 let) užívajících fingolimod 0,25 mg nebo 0,5 mg denně celkově podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů. Ve studii však bylo pozorováno více neurologických a psychiatrických poruch. U této podskupiny je nutná opatrnost vzhledem k velmi omezeným znalostem dostupných z klinické studie.

V pediatrické studii byly případy záchvatů hlášeny u 5,6 % pacientů léčených fingolimodem a u 0,9 % pacientů léčených interferonem beta-1a.

Je známo, že deprese a úzkost se vyskytují se zvýšenou frekvencí v populaci roztroušené sklerózy. Deprese a úzkost byly také hlášeny u pediatrických pacientů léčených fingolimodem.

U pediatrických pacientů užívajících fingolimod bylo zaznamenáno mírné izolované zvýšení bilirubinu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.
Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Jednotlivé dávky až 80násobek doporučené dávky (0,5 mg) byly u zdravých dospělých dobrovolníků dobře snášeny. Při dávce 40 mg 5 ze 6 subjektů hlásilo mírné napětí na hrudi nebo nepohodlí, které klinicky odpovídalo malé reaktivitě dýchacích cest.

Fingolimod může vyvolat bradykardii po zahájení léčby. Pokles srdeční frekvence obvykle začíná do jedné hodiny od první dávky a je nejstrmější do 6 hodin. Negativní chronotropní účinek fingolimodu přetrvává déle než 6 hodin a postupně zeslabuje během následujících dnů léčby (podrobnosti viz bod 4.4). Byly hlášeny pomalé atrioventrikulární vedení s izolovaným hlášením přechodného, spontánně odeznívajícího úplného AV bloku (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud předávkování představuje první expozici fingolimodu, je důležité sledovat pacienty kontinuálním (v reálném čase) EKG a hodinovým měřením srdeční frekvence a krevního tlaku, alespoň během prvních 6 hodin (viz bod 4.4).

Pokud je srdeční frekvence po 6 hodinách u dospělých < 45 tepů za minutu, < 55 tepů za minutu u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších nebo < 60 tepů za minutu u pediatrických pacientů ve věku 10 let až do 12 let nebo pokud EKG 6 hodin po první dávce vykazuje AV blok druhého stupně nebo vyšší nebo pokud vykazuje QTc interval ≥ 500 ms, mělo by být monitorování prodlouženo alespoň přes noc a dokud nálezy nezmizí. Výskyt AV bloku třetího stupně by měl také vést k rozšířenému monitorování včetně nočního monitorování.

Ani dialýza, ani výměna plazmy nevedou k odstranění fingolimodu z těla.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA27

Mechanismus účinku
Fingolimod je modulátor receptoru sfingosin 1-fosfátu. Fingolimod je metabolizován sfingosin kinázou na aktivní metabolit fingolimod fosfát. Fingolimod fosfát se váže v nízkých nanomolárních koncentracích na receptor 1 sfingosin 1-fosfátu (S1P) umístěný na lymfocytech a snadno prochází hematoencefalickou bariérou a naváže se na receptor 1 S1P umístěný na nervových buňkách centrálního nervového systému (CNS). Tím, že působí jako funkční antagonista receptorů S1P na lymfocytech, fingolimod fosfát blokuje schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin, což způsobuje spíše redistribuci než vyčerpání lymfocytů. Studie na zvířatech ukázaly, že tato redistribuce snižuje infiltraci patogenních lymfocytů, včetně prozánětlivých buněk Th17, do CNS, kde by se podílely na zánětu nervů a poškození nervové tkáně.

Studie na zvířatech a experimenty *in vitro* naznačují, že fingolimod může také působit prostřednictvím interakce s receptory S1P na nervových buňkách.

Farmakodynamické účinky
Během 4-6 hodin po první dávce fingolimodu 0,5 mg klesá počet lymfocytů v periferní krvi přibližně na 75 % výchozí hodnoty. Při pokračujícím denním dávkování počet lymfocytů nadále klesá po dobu dvou týdnů a dosahuje minimálního počtu přibližně 500 buněk/mikrolitr nebo přibližně 30 % výchozího stavu. Osmnáct procent pacientů dosáhlo minimálního počtu pod 200 buněk/mikrolitr alespoň jednou. Nízký počet lymfocytů je udržován při dlouhodobém denním podávání. Většina T a B lymfocytů pravidelně cirkuluje skrze lymfatické orgány a jsou to tyto buňky, které jsou hlavně ovlivněny fingolimodem. Přibližně 15—20 % T lymfocytů má fenotyp efektorové paměti, buňky, které jsou důležité pro periferní imunitní dohled. Vzhledem k tomu, že tato podskupina lymfocytů se obvykle nepřenáší do lymfatických orgánů, není fingolimodem ovlivněna. Zvýšení počtu periferních lymfocytů je patrné během několika dnů po ukončení léčby fingolimodem a normálního počtu je obvykle dosaženo během jednoho až dvou měsíců. Dlouhodobé podávání fingolimodu vede k mírnému snížení počtu neutrofilů přibližně na 80 % výchozího stavu. Monocyty nejsou fingolimodem ovlivněny.

Fingolimod způsobuje přechodné snížení srdeční frekvence a snížení atrioventrikulárního vedení při zahájení léčby (viz body 4.4 a 4.8). Maximální pokles srdeční frekvence je pozorován do 6 hodin po podání dávky, přičemž 70 % negativního chronotropního účinku bylo dosaženo první den. Při pokračujícím podávání se srdeční frekvence vrátí na výchozí hodnotu do jednoho měsíce. Snížení srdeční frekvence vyvolané fingolimodem lze zvrátit parenterálními dávkami atropinu nebo isoprenalinu. Bylo také prokázáno, že inhalace salmeterolu má mírný pozitivní chronotropní účinek. Při zahájení léčby fingolimodem dochází ke zvýšení předčasných kontrakcí síní, ale nedochází ke zvýšené míře fibrilace/chvění síní nebo komorových arytmií nebo ektopie. Léčba fingolimodem není spojena se snížením srdečního výdeje. Autonomní reakce srdce, včetně denních změn srdeční frekvence a reakce na cvičení, nejsou léčbou fingolimodem ovlivněny.

S1P4 mohl částečně přispět k účinku, ale nebyl hlavním receptorem zodpovědným za lymfocytární depleci. Mechanismus účinku bradykardie a vazokonstrikce byl také studován *in vitro* u morčat a izolované králičí aorty a koronární tepny. Byl učiněn závěr, že bradykardie může být zprostředkována primárně aktivací dovnitř rektifikujícího draslíkového kanálu nebo G-proteinu aktivovaného dovnitř rektifikujícího K^+ kanálu (IKACh/GIRK) a že vazokonstrikce se zdá být zprostředkována mechanismem závislým na Rho kinázy a vápníku.

Léčba fingolimodem jednorázovými nebo vícenásobnými dávkami 0,5 a 1,25 mg po dobu dvou týdnů není spojena s detekovatelným zvýšením odporu dýchacích cest měřeným FEV_1 a maximálním výdechovým průtokem (FEF) 25-75. Jednorázové dávky fingolimodu ≥ 5 mg (desetinásobek doporučené dávky) jsou však spojeny se zvýšením rezistence dýchacích cest závislé na dávce. Léčba fingolimodem opakovanými dávkami 0,5; 1,25 nebo 5 mg není spojena se zhoršenou oxygenací nebo desaturací kyslíku při cvičení nebo se zvýšením citlivosti dýchacích cest na methacholin. Subjekty léčené fingolimodem mají normální bronchodilatační odpověď na inhalační beta-agonisty.

Klinická účinnost a bezpečnost
Účinnost fingolimodu byla prokázána ve dvou studiích, které hodnotily dávky fingolimodu 0,5 mg a 1,25 mg jednou denně u dospělých pacientů s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS). Obě studie zahrnovaly dospělé pacienty, u kterých došlo k ≥ 2 relapsům v předchozích 2 letech nebo ≥ 1 relapsu během předchozího roku. Rozšířené skóre zdravotního postižení (EDSS) bylo mezi 0 a 5,5. Třetí studie zaměřená na stejnou populaci dospělých pacientů byla dokončena po registraci fingolimodu.

Studie D2301 (FREEDOMS) byla dvouletá randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III s 1272 pacienty (n=425 v dávce 0,5 mg, 429 na 1,25 mg, 418 pacientů s placebem). Medián hodnoty výchozích charakteristik byly: věk 37 let, doba trvání onemocnění 6,7 roku a skóre EDSS 2,0. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg, pokud jde o kterýkoli z cílových parametrů.

Tabulka 1 Studie D2301 (FREEDOMS): hlavní výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	**Placebo**
Klinické cílové parametry		
Roční míra relapsů (primární cílový parametr)	0,18**	0,40
Procento pacientů, kteří zůstali bez relapsu po 24 měsících	70 %**	46 %
Podíl s 3měsíční potvrzenou progresí invalidity† Poměr rizik (95% CI)	17 % 0,70 (0,52; 0,96)*	24 %
Cílové body MR		
Medián (průměrný) počet nových nebo zvětšujících se lézí T2 po dobu 24 měsíců	0,0 (2,5)*	5,0 (9,8)
Medián (průměr) počtu Gd-zvyšujících lézí ve 24. měsíci	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medián (průměr) % změny objemu mozku za 24 měsíců	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progrese postižení definovaná jako 1-bodový nárůst EDSS potvrzený o 3 měsíce později. ** p<0,001, * p<0,05, ve srovnání s placebem Všechny analýzy klinických cílových parametrů byly zaměřeny na léčbu. Analýzy MR využívají vyhodnocovatelná data.		

Pacienti, kteří dokončili 24měsíční základní studii FREEDOMS, mohli vstoupit do dávkově zaslepené prodloužené studie (D2301E1) a dostat fingolimod. Celkem bylo zařazeno 920 pacientů (n=331 pokračovalo v dávce 0,5 mg, 289 pokračovalo v dávce 1,25 mg, 155 přešlo z placeba na 0,5 mg a 145 přešlo z placeba na 1,25 mg). Po 12 měsících (36. měsíc) bylo stále zařazeno 856 pacientů (93 %). Mezi 24. a 36. měsícem byla roční míra relapsů (ARR) u pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg v základní studii, kteří zůstali na dávce 0,5 mg, 0,17 (0,21 v základní studii). ARR u pacientů, kteří přešli z placeba na fingolimod 0,5 mg, byla 0,22 (0,42 v základní studii).

Srovnatelné výsledky byly prokázány u dvouletého randomizovaného, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného replikátu Studie fáze III s fingolimodem u 1083 pacientů s RRMS (D2309; FREEDOMS 2) (n=358 na 0,5 mg, 370 na 1,25 mg, 355 na placebu). Medián hodnoty výchozích charakteristik byly: věk 41 let, doba trvání onemocnění 8,9 roku a skóre EDSS 2,5.

Tabulka 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): hlavní výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	**Placebo**
Klinické cílové parametry		
Roční výskyt počtu relapsů (primární cílový parametr)	0,21**	0,40
Procento pacientů, kteří zůstali bez relapsu po 24 měsících	71,5 %**	52,7 %
Podíl s 3měsíční potvrzenou progresí invalidity† Poměr rizik (95% CI)	25 % 0,83 (0,61, 1,12)	29 %
Cílové parametry MR		
Medián (průměrný) počet	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)

nových nebo zvětšujících se lézí T2 po dobu 24 měsíců		
Medián (průměr) počtu Gd-zvyšujících lézí ve 24. měsíci	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medián (průměr) % změny objemu mozku za 24 měsíců	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progrese postižení definovaná jako 1-bodový nárůst EDSS potvrzený o 3 měsíce později. ** p<0,001 ve srovnání s placebem Všechny analýzy klinických cílových parametrů byly zaměřeny na léčbu. Analýzy MR využívají vyhodnocovatelná data.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) byla 1letá randomizovaná, dvojitě zaslepená, s možným dvojitým placebem, aktivní (interferon beta-1a)-kontrolovaná fáze III studie s 1280 pacienty (n=429 na 0,5 mg, 420 na 1,25 mg, 431 na interferon beta-1a, 30 µg intramuskulárně jednou týdně). Medián hodnoty výchozích charakteristik byly: věk 36 let, doba trvání onemocnění 5,9 roku a skóre EDSS 2,0. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg, pokud jde o cílové parametry studie.

Tabulka 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): hlavní výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	**Interferon beta-1a 30 µg**
Klinické cílové parametry		
Roční míra relapsů (primární cílový parametr)	0,16**	0,33 %
Procento pacientů, kteří zůstali bez relapsu po 12 měsících	83 %**	71 %
Podíl s 3měsíční potvrzenou progresí invalidity† Poměr rizik (95% CI)	6 %** 0,71 (0,42; 1,21)	8 %**
Cílové parametry MR		
Medián (průměrný) počet nových nebo zvětšujících se lézí T2 po dobu 12 měsíců	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medián (průměr) počtu Gd-zvyšujících lézí ve 12. měsíci	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medián (průměr) % změny objemu mozku za 12 měsíců	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progrese postižení definovaná jako 1-bodový nárůst EDSS potvrzený o 3 měsíce později. * p<0,01, ** p<0,001, ve srovnání s interferonem beta-1a Všechny analýzy klinických cílových parametrů byly zaměřeny na léčbu. Analýzy MR využívají vyhodnocovatelná data.		

Pacienti, kteří dokončili 24měsíční základní studii FREEDOMS, mohli vstoupit do dávkově zaslepené prodloužené studie (D2302E1) a dostat fingolimod. Celkem bylo zařazeno 1030 pacientů, avšak 3 z těchto pacientů nedostávali léčbu (n=356 pokračovalo v dávce 0,5 mg, 330 pokračovalo v dávce 1,25 mg, 167 přešlo z interferonu beta-1a na 0,5 mg a 174 z interferonu beta-1a na 1,25 mg). Po 12 měsících (24. měsíc) bylo stále zařazeno 882 pacientů (86 %). Mezi 12. a 24. měsícem byla roční míra relapsů (ARR) u pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg v základní studii, kteří zůstali na dávce 0,5 mg, 0,20 (0,19 v základní studii). ARR u pacientů, kteří přešli z placeba na fingolimod 0,5 mg, byla 0,33 (0,48 v základní studii).

Souhrnné výsledky studií D2301 a D2302 ukázaly konzistentní a statisticky významné snížení roční míry relapsů ve srovnání s komparátorem v podskupinách definovaných podle pohlaví, věku, předchozí léčby roztroušené sklerózy, aktivity onemocnění nebo úrovní postižení na počátku léčby.

Další analýzy údajů z klinických studií ukazují konzistentní léčebné účinky u vysoce aktivních podskupin pacientů s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou.

Pediatrická populace
Účinnost a bezpečnost dávek fingolimodu 0,25 mg nebo 0,5 mg jednou denně (dávka zvolená na základě tělesné hmotnosti a měření expozice) byla stanovena u pediatrických pacientů ve věku 10 až < 18 let s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou.

Studie D2311 (PARADIGMS) byla dvojitě zaslepená, s možným dvojitým placebem, aktivně kontrolovaná studie s flexibilním trváním až 24 měsíců, s 215 pacienty ve věku 10 až <18 let (n=107 užívajících fingolimod, 108 na interferonu beta-1a 30 µg intramuskulární injekcí jednou týdně).

Medián hodnoty výchozích charakteristik byly: věk 16 let, doba trvání onemocnění 1,5 roku a skóre EDSS 1,5. Většina pacientů byla ve stadiu Tanner II nebo vyšším (94,4 %) a měla tělesnou hmotnost > 40 kg (95,3 %). Celkově 180 (84 %) pacientů dokončilo základní fázi studijního léku (n=99 [92,5 %] na fingolimodu, 81 [75 %] na interferonu beta-1a). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4 Studie D2311 (PARADIGMS): hlavní výsledky

	Fingolimod 0,25 mg nebo 0,5 mg	**Interferon beta-1a 30 µg**
Klinické cílové parametry	n=107	n=107[#]
Roční míra relapsů (primární cílový parametr)	0,122**	0,675
Procento pacientů, kteří zůstali bez relapsu po 24 měsících	85,7**	38,8
Cílové parametry MR		
Roční míra počtu nových nebo nově se rozšiřujících lézí T2	n=106	n=102
Upravený průměr	4,393**	9,269
Počet Gd-zvyšujících T1 lézí na sken ve 24. měsíci	n=106	n=101
Upravený průměr	0,436**	1,282
Roční míra atrofie mozku od výchozího stavu do 24. měsíce	n=96	n=89
Nejmenší čtvercový průměr	-0,48*	-0,80*

[#] Jeden pacient randomizovaný k podávání interferonu beta-1a intramuskulární injekcí nebyl schopen spolknout možné placebo a ukončil studii. Pacient byl vyloučen z úplného souboru analýz a bezpečnosti.
* p<0,05, ** p<0,001, ve srovnání s interferonem beta-1a
Všechny analýzy klinických cílových parametrů byly zahrnuty do úplného souboru analýz.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje byly získány u zdravých dospělých dobrovolníků, u dospělých pacientů po transplantaci ledvin a u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou.

Farmakologicky aktivním metabolitem odpovědným za účinnost je fingolimod fosfát.

Absorpce
Absorpce fingolimodu je pomalá (t_{max} 12-16 hodin) a rozsáhlá (≥ 85 %). Zdánlivá absolutní perorální biologická dostupnost je 93 % (95% interval spolehlivosti: 79—111 %). Ustálené koncentrace v krvi

jsou dosaženy během 1 až 2 měsíců po podání jednou denně a hladiny v ustáleném stavu jsou přibližně 10krát vyšší než při počáteční dávce.

Příjem potravy nemění C_{max} ani expozici (AUC) fingolimodu. C_{max} fingolimod fosfátu byl mírně snížen o 34 %, ale AUC zůstala nezměněna. Proto může být fingolimod užíván bez ohledu na jídlo (viz bod 4.2).

Distribuce
Fingolimod se vysoce distribuuje v červených krvinkách, přičemž frakce v krevních buňkách je 86 %. Fingolimod-fosfát má menší příjem v krevních buňkách < 17 %. Fingolimod a fingolimod fosfát jsou vysoce vázané na bílkoviny (> 99 %).

Fingolimod je rozsáhle distribuován do tělesných tkání s distribučním objemem přibližně 1200 ± 260 litrů. Studie na čtyřech zdravých subjektech, kterým byla podána jednorázová intravenózní dávka radiojodovaného analogu fingolimodu, prokázala, že fingolimod proniká do mozku. Ve studii u 13 mužů pacientů s roztroušenou sklerózou, kteří dostávali fingolimod 0,5 mg/den, průměrné množství fingolimodu (a fingolimod-fosfátu) v semenném ejakulátu byl v ustáleném stavu přibližně 10 000krát nižší než podaná orální dávka (0,5 mg).

Biotransformace
Fingolimod je transformován u lidí reverzibilní stereoselektivní fosforylací na farmakologicky aktivní (S)-enantiomer fingolimod fosfátu. Fingolimod je eliminován oxidační biotransformací katalyzovanou hlavně prostřednictvím CYP4F2 a případně dalších izoenzymů a následnou degradací podobnou degradaci mastných kyselin na neaktivní metabolity. Byla rovněž zaznamenána tvorba farmakologicky neaktivních nepolárních ceramidových analog fingolimodu. Hlavní zapojený enzym v metabolismu fingolimodu je částečně identifikován a může být buď CYP4F2 nebo CYP3A4.

Po jednorázovém perorálním podání [^{14}C] fingolimodu jsou hlavními součástmi souvisejícími s fingolimodem v krvi, jak lze usuzovat z jejich příspěvku k celkové ploše pod křivkou koncentrace časově závislé (AUC) až do 34 dnů po podání celkově ozářených složek, samotný fingolimod (23 %), fingolimod-fosfát (10 %) a neaktivní metabolity (metabolit kyseliny M3 (8 %), ceramidový metabolit M29 (9 %) a ceramidový metabolit M30 (7 %)).

Eliminace
Krevní clearance fingolimodu je 6,3 ± 2,3 l/h a průměrný zdánlivý terminální poločas ($t_{1/2}$) je 6-9 dní. Hladiny fingolimodu a fingolimod fosfátu v krvi klesají paralelně v terminální fázi, což vede k podobným poločasům pro oba.

Po perorálním podání se přibližně 81 % dávky pomalu vylučuje močí jako neaktivní metabolity. Fingolimod a fingolimod fosfát nejsou v moči vylučovány v neporušené podobě, ale jsou hlavními složkami ve stolici, přičemž každá z nich představuje méně než 2,5 % dávky. Po 34 dnech je zjištěna zpětná získanost podané dávky ve výši 89 %.

Linearita
Koncentrace fingolimodu a fosfátu fingolimodu se zřejmě zvyšují úměrně dávce po opakovaných denních dávkách 0,5 mg nebo 1,25 mg.

Charakteristika u specifických skupin pacientů

Pohlaví, etnický původ a porucha funkce ledvin
Farmakokinetika fingolimodu a fingolimod-fosfátu se neliší u mužů a žen, ani u pacientů různého etnického původu nebo u pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater
U subjektů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (dle třídy A, B a C dle Childa a Pugha), nebyla pozorována změna C_{max} fingolimodu, ale AUC fingolimodu byla zvýšena o 12 %,

44 % a 103 %. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (dle třídy C dle Childa a Pugha) bylo C_{max} fingolimod fosfátu sníženo o 22 % a AUC nebyla podstatně změněna. Farmakokinetika fingolimod fosfátu nebyla hodnocena u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Zdánlivý eliminační poločas fingolimodu je u subjektů s mírnou poruchou funkce jater nezměněn, ale u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater je prodloužen přibližně o 50 %.

Fingolimod nesmí být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater (dle třídy C dle Childa a Pugha) (viz
bod 4.3.). Fingolimod má být podáván s opatrností u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Starší populace
Klinické zkušenosti a farmakokinetické informace u pacientů starších 65 let jsou omezené. Fingolimod má být používán s opatrností u pacientů ve věku 65 let a starších (viz bod 4.2).

Pediatrická populace
U pediatrických pacientů (ve věku 10 let a více) se koncentrace fingolimod-fosfátu zdánlivě úměrně dávce zvyšují mezi 0,25 mg a 0,5 mg.

Koncentrace fingolimod-fosfátu v ustáleném stavu je přibližně o 25 % nižší u pediatrických pacientů (ve věku 10 let a starších) po denním podání 0,25 mg nebo 0,5 mg fingolimodu ve srovnání s koncentrací u dospělých pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg jednou denně.

Nejsou k dispozici žádné údaje o pediatrických pacientech mladších 10 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický bezpečnostní profil fingolimodu byl hodnocen u myší, potkanů, psů a opic. Hlavními cílovými orgány byly lymfatický systém (lymfopenie a lymfoidní atrofie), plíce (zvýšená hmotnost, hypertrofie hladkého svalstva na bronchioalveolárním spojení) a srdce (negativní chronotropní účinek, zvýšení krevního tlaku, perivaskulární změny a degenerace myokardu) u několika druhů; krevní cévy (vaskulopatie) u potkanů pouze v dávkách 0,15 mg/kg a vyšších ve dvouleté studii založené na přibližně čtyřnásobné marži systémová expozice člověka (AUC) v denní dávce 0,5 mg.

Při dvouletém biologickém testu u potkanů při perorálních dávkách fingolimodu až do maximální tolerované dávky 2,5 mg/kg nebyl pozorován žádný důkaz kancerogenity, což představuje přibližně 50násobné rozpětí založené na systémové expozici člověka (AUC) při dávce 0,5 mg. Ve dvouleté studii na myších byl však pozorován zvýšený výskyt maligního lymfomu při dávkách 0,25 mg/kg a vyšších, což představuje přibližně 6násobný rozdíl na základě expozice v lidském systému (AUC) při denní dávce 0,5 mg.

Fingolimod nebyl ve studiích na zvířatech ani mutagenní, ani klastogenní.

Fingolimod neměl žádný vliv na počet/motilitu spermií ani na fertilitu u samců a samic potkanů až do nejvyšší testované dávky (10 mg/kg), což představuje přibližně 150násobný rozdíl založený na systémové expozici člověka (AUC) při denní dávce 0,5 mg.

Fingolimod byl teratogenní u potkanů, pokud byl podáván v dávkách 0,1 mg/kg nebo vyšších. Expozice léku u potkanů při této dávce byla podobná expozici u pacientů při terapeutické dávce (0,5 mg). Mezi nejčastější fetální viscerální malformace patřily přetrvávající truncus arteriosus a defekt komorového septa. Teratogenní potenciál u králíků nebylo možné plně posoudit, nicméně při dávkách 1,5 mg/kg a vyšších byla pozorována zvýšená embryofetální úmrtnost a pokles životaschopných plodů a zpomalení růstu plodu při dávce 5 mg/kg. Expozice léku u králíků při těchto dávkách byla podobná expozici u pacientů.

U potkanů bylo přežití mláďat generace F1 sníženo v časném poporodním období při dávkách, které nezpůsobily toxicitu pro matku. Nicméně tělesná hmotnost F1, vývoj, chování a plodnost nebyly léčbou fingolimodem ovlivněny.

Fingolimod byl vylučován do mléka ošetřovaných zvířat během laktace v koncentracích 2 až 3krát vyšších než v mateřské plazmě. Fingolimod a jeho metabolity překročily placentární bariéru u březích králíků.

Studie na juvenilních zvířatech
Výsledky dvou studií toxicity u juvenilních potkanů ukázaly mírné účinky na neurobehaviorální odpověď, opožděné pohlavní zrání a sníženou imunitní odpověď na opakované stimulace hemocyaninem s klíčovou dírkou (KLH), které nebyly považovány za nežádoucí. Celkově byly účinky fingolimodu související s léčbou u juvenilních zvířat srovnatelné s účinky pozorovanými u dospělých potkanů při podobných dávkách s výjimkou změn kostní minerální hustoty a neurobehaviorálního poškození (snížená sluchová reakce na úděs) pozorovaných při dávkách 1,5 mg/kg a vyšších u juvenilních zvířat a absence hypertrofie hladkého svalstva v plicích juvenilních potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky
Fosforečnan vápenatý
Kyselina stearová

Obal tobolky

Víčko:
Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

Tělo:
Želatina
Oxid titaničitý (E171)

Černý inkoust
Šelak
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh a obsah balení

PVC/PE/PVDC //Al blistry.

Velikosti balení: 7, 14, 28, 84 nebo 98 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH, Ernst-Melchior-Gasse 20, 1020 Vídeň, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

59/470/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29. 10. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 10. 2024