

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gaxenim 0,5 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje fingolimódium-chlorid zodpovedajúci 0,5 mg fingolimodu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Kapsula veľkosti 15,9 mm so žltým viečkom a nepriehľadným bielym telom kapsuly, s potlačou „FD 0,5 mg“ čiernym atramentom na viečku kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Gaxenim je indikovaný ako monoterapia modifikujúca ochorenie pri vysokoaktívnej relaps-remitujúcej roztrúsenej skleróze (skleróze multiplex, SM) u nasledujúcich skupín dospelých pacientov a pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších:

- Pacienti s vysokoaktívnym ochorením napriek podaniu úplného a primeraného cyklu aspoň jednej liečby modifikujúcej ochorenie (výnimky a informácie o dobách eliminácie, pozri časti 4.4 a 5.1).
- alebo
- Pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relaps-remitujúcou sklerózou multiplex, definovanou 2 alebo viacerými invalidizujúcimi relapsmi počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolínium zvýraznenými léziami na MRI mozgu alebo významným zvýšením počtu T2- lézií v porovnaní s predchádzajúcim nedávnym MRI.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár so skúsenosťami so sklerózou multiplex.

Dávkovanie

U dospelých je odporúčaná dávka fingolimodu jedna 0,5 mg kapsula užívaná perorálne raz denne.

U pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starších) závisí odporúčaná dávka od telesnej hmotnosti:

- Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg: jedna 0,25 mg kapsula užívaná perorálne raz denne.
- Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou > 40 kg: jedna 0,5 mg kapsula užívaná perorálne raz denne.

Tvrdé kapsuly s 0,5 mg nie sú vhodné pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg. Dostupné sú aj iné lieky obsahujúce fingolimod v nižšej sile (ako 0,25 mg kapsuly).

Pediatrickí pacienti, ktorí začnú liečbu 0,25 mg kapsulami a neskôr dosiahnu stabilnú telesnú hmotnosť vyššiu 40kg majú prejsť na užívanie 0,5 mg kapsúl.

Pri zmene dennej dávky z 0,25 mg na 0,5 mg sa odporúča zopakovať rovnaké sledovanie ako po prvej dávke pri začatí liečby.

Rovnaké sledovanie ako po prvej dávke pri začatí liečby sa odporúča, keď sa podávanie preruší na:

- 1 deň alebo viac počas prvých 2 týždňov liečby.
- viac ako 7 dní počas 3. a 4. týždňa liečby.
- viac ako 2 týždne po jednom mesiaci liečby.

Ak prerušenie liečby trvá kratšie, ako sa uvádza vyššie, v liečbe sa má pokračovať nasledujúcou plánovanou dávkou (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny

Starší ľudia

Gaxenim sa má používať s opatnosťou u pacientov vo veku 65 rokov a starších pre nedostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Fingolimod sa neskúšal v pivotných štúdiách so sklerózou multiplex u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe štúdií klinickej farmakológie nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Gaxenim sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3). Hoci u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku, pri začatí liečby u týchto pacientov je potrebná opatnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fingolimodu u detí vo veku menej ako 10 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje. Veľmi obmedzené údaje sú dostupné u detí vo veku 10–12 rokov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Gaxenim sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Kapsuly sa vždy majú prehltnúť neporušené a nemajú sa otvárať.

4.3 Kontraindikácie

- Syndróm imunodeficiencie.
- Pacienti so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií, vrátane pacientov s oslabenou imunitou (vrátane tých, ktorí v súčasnosti dostávajú imunosupresívnu liečbu alebo ktorí majú imunitu oslabenú predchádzajúcou liečbou).
- Podozrenie na progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML) alebo potvrdená PML (pozri časť 4.4).
- Závažné aktívne infekcie, aktívne chronické infekcie (hepatitída, tuberkulóza).
- Aktívne malignity.

- Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).
- Pacienti, ktorí mali počas predchádzajúcich 6 mesiacoch infarkt myokardu (IM), nestabilnú anginu pectoris, mŕtvicu/prechodný ischemický záchvat (transient ischaemic attack, TIA), dekompenzované zlyhávanie srdca (ktoré si vyžaduje hospitalizáciu) alebo zlyhávanie srdca triedy III/IV podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association) (pozri časť 4.4).
- Pacienti so závažnými srdcovými arytmiami, ktoré si vyžadujú liečbu antiarytmikami triedy Ia alebo triedy III (pozri časť 4.4).
- Pacienti s druhým stupňom atrioventrikulárnej (AV) blokády typu Mobitz II alebo s tretím stupňom AV blokády alebo *sick-sinus* syndrómom, ak nemajú kardiostimulátor (pozri časť 4.4).
- Pacienti s východiskovým QTc intervalom ≥ 500 ms (pozri časť 4.4).
- Počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bradyarytmia

Začatie liečby spôsobuje prechodný pokles srdcovej frekvencie a môže sa spájať aj so spomalením atrioventrikulárneho prevodu, vrátane výskytu ojedinelých prípadov prechodnej kompletnej atrioventrikulárnej blokády, ktorá spontánne vymizla (pozri časti 4.8 a 5.1).

Po podaní prvej dávky dochádza k poklesu srdcovej frekvencie do jednej hodiny a pokles je maximálny do 6 hodín. Tento účinok po podaní dávky pretrváva počas nasledujúcich dní, hoci zvyčajne miernejší, a obvykle ustupuje počas ďalších týždňov. Pri pokračujúcom užívaní sa priemerná srdcová frekvencia vráti k východiskovým hodnotám do jedného mesiaca. Avšak jednotliví pacienti sa nemusia vrátiť k východiskovej srdcovej frekvencii do konca prvého mesiaca. Poruchy prevodového systému boli spravidla prechodné a asymptomatické. Obvykle nevyžadovali liečbu a vymizli v priebehu prvých 24 hodín liečby. V prípade potreby je možné pokles srdcovej frekvencie, vyvolaný fingolimodom, zvrátiť parenterálnym podaním atropínu alebo izoprenalínu.

Všetkým pacientom má byť nasnímaný elektrokardiogram (EKG) a zmeraný krvný tlak pred prvým podaním Gaxenimu a 6 hodín po ňom. Všetkých pacientov je potrebné sledovať počas 6 hodín pre prejavy a príznaky bradykardie s meraním srdcovej frekvencie a krvného tlaku každú hodinu. Počas 6-hodinovej pozorovacej doby sa odporúča kontinuálne monitorovanie EKG v reálnom čase.

Rovnaké bezpečnostné opatrenia ako pri prvej dávke sa odporúčajú, keď sa pacientom zmení denná dávka z 0,25 mg na 0,5 mg.

Ak sa po podaní dávky vyskytnú symptómy súvisiace s bradyarytmiou, majú sa urobiť patričné klinické opatrenia a sledovanie má pokračovať až do vymiznutia symptómov. Pokiaľ je počas sledovania po podaní prvej dávky potrebná u pacienta farmakologická intervencia, je potrebné zaistiť nočné sledovanie v zdravotníckom zariadení a sledovanie ako pri prvej dávke sa má zopakovať po druhej dávke Gaxenimu.

Pokiaľ je hodnota srdcovej frekvencie najnižšia po 6 hodinách od podania lieku (čo môže naznačovať, že maximálny farmakodynamický účinok na srdce sa ešte neprejavil), sledovanie sa má predĺžiť aspoň o 2 hodiny a až do opätovného zvýšenia srdcovej frekvencie. Okrem toho, ak je po 6 hodinách hodnota srdcovej frekvencie <45 bpm u dospelých, <55 bpm u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, alebo <60 bpm u pediatrických pacientov vo veku od 10 do menej ako 12 rokov, alebo ak EKG vykazuje novovzniknutú atrioventrikulárnu blokádu druhého alebo vyššieho stupňa alebo ak vykazuje hodnotu QTc intervalu ≥ 500 ms, sledovanie sa má predĺžiť (aspoň cez noc), až pokiaľ sa nález neupraví. Výskyt atrioventrikulárnej blokády tretieho stupňa v ktoromkoľvek čase je tiež dôvodom na predĺžené sledovanie (aspoň cez noc).

Účinky na srdcovú frekvenciu a atrioventrikulárne vedenie sa môžu pri opätovnom podaní fingolimodu znova vyskytnúť v závislosti od toho, ako dlho trvá prerušenie podávania a koľko času uplynulo od začatia liečby. Rovnaké sledovanie ako po prvej dávke pri začatí liečby sa odporúča, keď sa podávanie preruší (pozri časť 4.2).

U dospelých pacientov liečených fingolimodom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady inverzie vlny T. V prípade inverzie vlny T sa má predpisujúci lekár uistiť, že nie sú prítomné žiadne súvisiace prejavy alebo príznaky ischémie myokardu. Pri podozrení na ischémiu myokardu sa odporúča konzultácia s kardiológom.

Z dôvodu rizika závažných porúch rytmu alebo závažnej bradykardie sa Gaxenim nemá používať u pacientov so sinoatriálnym srdcovým blokom, anamnézou symptomatickej bradykardie, opakovanej synkopy alebo zastavenia srdca, alebo u pacientov s výrazným predĺžením QT (QTc > 470 ms [dospelé pacientky], QTc > 460 ms [pediatrické pacientky] alebo > 450 ms [dospelí a pediatrickí pacienti mužského pohlavia]), nekontrolovanou hypertenziou alebo závažným spánkovým apnoe (pozri aj časť 4.3). U týchto pacientov je možné zväziť liečbu Gaxenimom, iba ak očakávaný prínos preváži možné riziká, a pred začatím liečby je potrebná konzultácia s kardiológom na stanovenie adekvátneho sledovania. Pri začatí liečby sa odporúča predĺžené sledovanie aspoň počas noci (pozri aj časť 4.5).

Fingolimod sa neskúšal u pacientov s arytmiami vyžadujúcimi liečbu antiarytmikami triedy Ia (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol). Antiarytmiká triedy Ia a triedy III sa u pacientov s bradykardiou dávali do súvislosti s prípadmi torsade de pointes (pozri časť 4.3).

Skúsenosti s používaním fingolimodu sú obmedzené u pacientov užívajúcich súčasne liečbu betablokátormi, blokátormi kalciového kanála, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu (ako napr. verapamil alebo diltiazem) alebo inými liečivami, ktoré môžu znižovať srdcovú frekvenciu (napr. ivabradín, digoxín, inhibítory cholinesterázy alebo pilokarpín). Keďže začatie liečby fingolimodom je spojené aj so spomalením srdcovej frekvencie (pozri časť 4.8, Bradyarytmia), súčasná liečba týmito liekmi počas začatia liečby fingolimodom môže byť spojená so závažnou bradykardiou a blokádou srdca. U pacientov súbežne liečených týmito liekmi sa liečba Gaxenimom nemá začať z dôvodu možného aditívneho účinku na srdcovú frekvenciu (pozri časť 4.5). U týchto pacientov sa má zväziť liečba Gaxenimom, iba ak očakávaný prínos preváži možné riziká. Ak sa uvažuje o začatí liečby Gaxenimom, je potrebná pred začatím liečby konzultácia s kardiológom kvôli prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu. Pokiaľ nie je možné ukončiť podávanie liekov znižujúcich srdcovú frekvenciu, je potrebná pre stanovenie adekvátneho sledovania po prvej dávke konzultácia s kardiológom, prinajmenšom sa odporúča predĺžené sledovanie aj počas noci (pozri aj časť 4.5).

Interval QT

V podrobnej štúdii preskúmania intervalu QT pri dávkach 1,25 alebo 2,5 mg fingolimodu v rovnovážnom stave, keď bol ešte prítomný negatívny chronotropný účinok fingolimodu, podávanie fingolimodu spôsobilo predĺženie QTcI pri hornej hranici 90 % IS $\leq 13,0$ ms. Pri fingolimode nie je žiadny vzťah medzi dávkou alebo expozíciou a odpoveďou vzhľadom na predĺženie QTcI. V súvislosti s liečbou fingolimodom nie je žiadny konzistentný signál zvýšenej incidence hodnôt QTcI mimo normy, buď absolútnych, alebo ako zmena oproti východiskovej hodnote.

Klinická významnosť týchto nálezov nie je známa. V štúdiách so sklerózou multiplex sa nepozorovali klinicky významné účinky na predĺženie intervalu QTc, ale pacienti s rizikom predĺženia QT neboli zaradení do klinických štúdií.

Lieky, ktoré môžu predĺžiť interval QTc, je lepšie nepodávať pacientom s významnými rizikovými faktormi, napr. hypokaliémiou alebo vrodeným predĺžením QT.

Imunosupresívne účinky

Fingolimod má imunosupresívny účinok, ktorý predisponuje pacientov na riziko infekcie, vrátane

oportúnnych infekcií, ktoré môžu byť smrteľné, a zvyšuje riziko rozvoja lymfómov a iných malignít, predovšetkým malignít kože. Lekári majú pacientov starostlivo sledovať, najmä tých, ktorí zároveň majú iné ochorenia alebo sú u nich prítomné známe faktory, ako napríklad predchádzajúca imunosupresívna liečba. Ak je podozrenie na toto riziko, lekár má v individuálnych prípadoch zvážiť ukončenie liečby (pozri časť 4.4 „Infekcie“ a „Kožné malignity“ a časť 4.8 „Lymfómy“).

Infekcie

Základným farmakodynamickým účinkom fingolimodu je od dávky závislé zníženie počtu periférnych lymfocytov na 20-30 % východiskových hodnôt. Je to dôsledok reverzibilnej sekvestrácie lymfocytov v lymfatických tkanivách (pozri časť 5.1).

Pred začatím liečby Gaxenimom majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov alebo po skončení predchádzajúcej liečby) hodnoty úplného krvného obrazu (complete blood count, CBC). Hodnotenie CBC sa odporúča aj pravidelne počas liečby, a to v treťom mesiaci a neskôr najmenej raz za rok, a v prípade prejavov infekcie. Ak sa potvrdí absolútny počet lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$, má mať za následok prerušenie liečby až do zotavenia, pretože v klinických skúšaní sa liečba fingolimodom prerušila u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$.

Začatie liečby Gaxenimom sa má odložiť u pacientov so závažnou aktívnou infekciou až do jej vymiznutia.

Účinky Gaxenimu na imunitný systém môžu zvýšiť riziko infekcií, vrátane oportúnnych infekcií (pozri časť 4.8). U pacientov so symptómami infekcie počas liečby sa majú použiť účinné diagnostické a terapeutické postupy. Pri hodnotení stavu pacienta, u ktorého je podozrenie na infekciu, ktorá môže byť závažná, sa má zvážiť odoslanie pacienta k lekárovi so skúsenosťami s liečbou infekcií. Pacientov je potrebné poučiť, aby počas liečby okamžite hlásili symptómy infekcie svojmu lekárovi.

Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby Gaxenimom a pred jej opätovným začatím sa má prehodnotiť jej prínos a riziká.

Eliminácia fingolimodu po skončení liečby môže trvať až dva mesiace, preto je potrebné počas tohto obdobia naďalej venovať pozornosť infekciám. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili symptómy infekcie počas 2 mesiacov od ukončenia liečby fingolimodom.

Infekcie herpetickými vírusmi

Pri liečbe fingolimodom sa kedykoľvek počas liečby vyskytli závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobenej vírusmi herpes simplex a varicella zoster. Ak sa vyskytne herpetická encefalitída, meningitída alebo meningoencefalitída, podávanie Gaxenimu sa má prerušiť a má sa podať vhodná liečba príslušnej infekcie.

Pred liečbou Gaxenimom je potrebné u pacientov stanoviť imunitu proti varicеле (ovčím kiahňam). U pacientov, ktorí nemajú ovčie kiahne v anamnéze potvrdené zdravotníckym pracovníkom alebo dokumentovaný úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicеле, sa pred začatím liečby fingolimodom odporúča urobiť test na protilátky proti vírusu varicella zoster (VZV). U pacientov bez protilátok sa odporúča úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicеле pred začatím liečby Gaxenimom (pozri časť 4.8). Začiatok liečby fingolimodom sa má odložiť o 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie.

Kryptokoková meningitída

Prípady kryptokokovej meningitídy (hubová infekcia), niekedy smrteľnej, boli hlásené pri používaní lieku po jeho uvedení na trh po približne 2-3 rokoch liečby, hoci presný vzťah s trvaním liečby nie je známy (pozri časť 4.8). U pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi kryptokokovej meningitíde (napr. bolesťou hlavy sprevádzanou zmenami duševného stavu, ako je zmätenosť, halucinácie a/alebo zmeny osobnosti) je potrebné ihneď stanoviť diagnózu. Ak sa diagnostikuje

kryptokoková meningitída, liečba fingolimodom sa musí prerušiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Ak je opätovné začatie liečby fingolimodom odôvodnené, je potrebná multidisciplinárna konzultácia (t.j. s odborníkom na infekčné choroby).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) bola hlásená počas liečby fingolimodom od zaregistrovania lieku (pozri časť 4.8). PML je oportúnna infekcia vyvolaná vírusom Johna Cunninghama (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo môže spôsobiť závažné postihnutie. Väčšina prípadov PML sa vyskytla po približne 2 alebo viac rokoch liečby fingolimodom. Okrem dĺžky expozície fingolimodu medzi ďalšie potenciálne rizikové faktory PML patrí predchádzajúca liečba imunosupresívami alebo imunomodulátormi a/alebo závažná lymfopénia ($< 0,5 \times 10^9/l$). Pacienti so zvýšeným rizikom majú byť pozorne sledovaní kvôli akýmkoľvek príznakom alebo symptómom PML. PML sa môže vyskytnúť len v prítomnosti infekcie JCV. Pri testovaní na JCV je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testovania na protilátky proti JCV sa neskúmal u pacientov liečených fingolimodom. Treba tiež spomenúť, že negatívny výsledok testu na protilátky proti JCV nevylučuje možnosť neskoršej infekcie JCV. Pred začatím liečby fingolimodom má byť k dispozícii referenčné východiskové MRI (zvyčajne z predošlých 3 mesiacov). Nálezy na MRI môžu byť viditeľné skôr ako klinické prejavy a príznaky.

Pri rutinnom MRI (v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami) majú lekári venovať pozornosť léziám naznačujúcim PML. Nálezy na MRI môžu byť viditeľné skôr ako klinické prejavy alebo príznaky. Každoročné MRI možno považovať za súčasť zvýšenej ostražitosťi najmä u pacientov, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko PML. Prípady asymptomatickej PML sa zaznamenali u pacientov liečených fingolimodom na základe nálezov na MRI a pozitívneho testu na DNA JCV v cerebrospinálnej tekutine. Pri podozrení na PML sa má okamžite vykonať vyšetrenie MRI na diagnostické účely a liečba fingolimodom sa má prerušiť až do vylúčenia PML. Ak sa potvrdí PML, liečba fingolimodom sa musí natrvalo ukončiť (pozri tiež časť 4.3).

U pacientov liečených modulátormi sfingozín-1-fosfátového (S1P) receptora vrátane fingolimodu, u ktorých sa vyvinula PML a ktorí následne ukončili liečbu, bol hlásený imunitný rekonštitučný zápalový syndróm (IRIS). IRIS sa prejavuje klinickým zhoršením stavu pacienta, ktoré môže byť rýchle, môže viesť k závažným neurologickým komplikáciám alebo smrti a často sa spája s charakteristickými zmenami na MRI. Čas do nástupu IRIS u pacientov s PML bol zvyčajne od týždňov do mesiacov po ukončení liečby modulátorom S1P receptorov. Malo by sa vykonávať monitorovanie vývoja IRIS a zahájiť vhodnú liečbu súvisiaceho zápalu.

Infekcia ľudským papilomavírusom

Infekcia ľudským papilomavírusom (human papilloma virus, HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená počas liečby fingolimodom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Vzhľadom na imunosupresívne vlastnosti fingolimodu sa má zvážiť vakcinácia proti HPV pred začatím liečby fingolimodom, pričom sa majú zohľadniť odporúčania pre vakcináciu. Skríning rakoviny, vrátane Pap testu, sa odporúča ako pri štandardnej starostlivosti.

Makulárny edém

Makulárny edém so symptómami súvisiacimi so zrakom alebo bez nich bol hlásený u 0,5 % pacientov liečených 0,5 mg fingolimodu a vyskytoval sa prevažne počas prvých 3-4 mesiacov liečby (pozri časť 4.8). Preto sa odporúča vykonať oftalmologické vyšetrenie po 3-4 mesiacoch od začatia liečby. Ak pacienti hlásia poruchy zraku kedykoľvek v priebehu liečby, je potrebné vyšetriť očné pozadie vrátane makuly.

U pacientov s uveitídou v anamnéze a u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus, je zvýšené riziko makulárneho edému (pozri časť 4.8). Fingolimod sa neskúšal u pacientov so sklerózou multiplex, ktorí majú súčasne diabetes mellitus. U pacientov, ktorí majú sklerózu multiplex a súčasne diabetes mellitus alebo uveitídu v anamnéze, sa odporúča oftalmologické vyšetrenie pred začatím liečby a následné vyšetrenia počas liečby.

Pokračovanie v liečbe fingolimodom u pacientov s makulárnym edémom sa nehodnotilo. Odporúča sa

prerušit' liečbu Gaxenimom, ak u pacienta vznikne makulárny edém. Pri rozhodovaní o tom, či sa liečba fingolimodom má alebo nemá znovu začať po ústupe makulárneho edému, je potrebné zohľadniť potenciálny prínos a riziká u individuálneho pacienta.

Poškodenie pečene

U pacientov so sklerózou multiplex liečených fingolimodom sa zaznamenali zvýšené pečeňové enzýmy, najmä alanínaminotransferáza (ALT), ale aj gamaglutamyltransferáza (GGT) a aspartátaminotransferáza (AST). Boli hlásené aj prípady akútneho zlyhania pečene vyžadujúce transplantáciu aj prípady klinicky významného poškodenia pečene. Príznaky poškodenia pečene, vrátane výrazne zvýšených pečeňových enzýmov v sére a zvýšeného celkového bilirubínu sa objavili už 10 dní po prvej dávke a boli hlásené aj po dlhodobom používaní. V klinických skúšaniach sa zvýšenie ALT na 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN) alebo viac vyskytlo u 8,0 % dospelých pacientov liečených 0,5 mg fingolimodu v porovnaní s 1,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Zvýšenie na 5-násobok ULN sa vyskytlo u 1,8 % pacientov pri fingolimode a 0,9 % pacientov pri placebe. V klinických skúšaniach sa liečba fingolimodom prerušila, ak zvýšenie prekročilo 5-násobok ULN. Zvýšenie aminotransferáz pečene sa znovu vyskytlo pri opätovnom podaní niektorým pacientom, čo potvrdzuje súvislosť s fingolimodom. V klinických skúšaniach sa zvýšenie aminotransferáz vyskytlo kedykoľvek počas liečby, hoci väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 12 mesiacov. Hladiny aminotransferáz v sére sa vrátili na normálne hodnoty približne do 2 mesiacov od ukončenia liečby fingolimodom.

Fingolimod sa neskúšal u pacientov s už prítomnou závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a u týchto pacientov sa nemá používať (pozri časť 4.3).

Pre imunosupresívne vlastnosti fingolimodu sa má začiatok liečby odložiť u pacientov s aktívnou vírusovou hepatítidou až do jej vymiznutia.

Pred začatím liečby majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov) hladiny aminotransferáz a bilirubínu. Ak nie sú prítomné klinické symptómy, pečeňové aminotransferázy a sérový bilirubín sa majú skontrolovať po 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a neskôr v pravidelných intervaloch do 2 mesiacov po vysadení Gaxenimu. Pri absencii klinických symptómov, ak sú pečeňové aminotransferázy vyššie ako 3, ale menej ako 5-násobok ULN bez zvýšenia celkového bilirubínu, sa má zaviesť častejšie monitorovanie vrátane merania sérového bilirubínu a alkalickéj fosfatázy (ALP), aby sa zistilo, či dôjde k ďalšiemu zvýšeniu a s cieľom rozlíšiť, či je prítomná alternatívna etiológia hepatálnej dysfunkcie. Ak sú pečeňové aminotransferázy aspoň 5-násobok ULN alebo aspoň 3-násobok ULN, spojené s akýmkoľvek zvýšením sérového bilirubínu, Gaxenim sa má vysadiť. Je potrebné pokračovať v monitorovaní pečene. Ak sa sérové hladiny vrátia do normálu (vrátane prípadu, keď sa zistí alternatívna príčina hepatálnej dysfunkcie) liečba Gaxenimom sa môže obnoviť na základe starostlivého posúdenia benefitu a rizika pre pacienta.

U pacientov, u ktorých sa objavia symptómy naznačujúce dysfunkciu pečene, napr. nevysvetlená nauzea, vracanie, bolesť brucha, únava, nechutenstvo alebo žltacka a/alebo tmavý moč, je potrebné presne skontrolovať pečeňové enzýmy a bilirubín a ak sa potvrdí významná porucha funkcie pečene liečba sa má prerušiť. Liečba sa nemá obnoviť, pokiaľ nie je možné stanoviť prijateľnú alternatívnu etiológiu symptómov poškodenia pečene.

Hoci žiadne údaje nepotvrdzujú, že u pacientov s už prítomným ochorením pečene je zvýšené riziko výskytu zvýšených hodnôt testov funkcie pečene, keď užívajú fingolimod, pri použití fingolimodu u pacientov s významným ochorením pečene v anamnéze je potrebná opatrnosť.

Účinky na tlak krvi

Pacienti s hypertenziou, ktorá nie je kontrolovaná liekmi, boli vylúčení z účasti na klinických skúšaniach pred uvedením lieku na trh a osobitná starostlivosť je potrebná, ak sa Gaxenimom liečia pacienti s nekontrolovanou hypertenziou.

V klinických skúšaníach s SM sa pacientom liečeným 0,5 mg fingolimodu v priemere zvýšil systolický tlak približne o 3 mmHg a diastolický tlak približne o 1 mmHg, čo sa prvý raz zistilo približne 1 mesiac po začatí liečby a pretrvávalo pri pokračujúcej liečbe. V štúdií kontrolovanej placebom trvajúcej 2 roky sa hypertenzia zaznamenala ako nežiaduca udalosť u 6,5 % pacientov pri 0,5 mg fingolimodu a u 3,3 % pacientov pri placebe. Krvný tlak sa má preto pravidelne kontrolovať počas liečby.

Účinky na dýchanie

Pri liečbe fingolimodom sa pozoroval malý, od dávky závislý pokles hodnôt úsilného výdychového objemu (forced expiratory volume, FEV₁) a difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (diffusion capacity for carbon monoxide, DLCO), ktorý sa začal v 1. mesiaci a potom zostal stabilný. Gaxenim sa má používať s opatnosťou u pacientov so závažným ochorením dýchacej sústavy, pľúcnou fibrózou a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (pozri aj časť 4.8).

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

Zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) sa zaznamenali pri dávke 0,5 mg v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8). Hlásené symptómy zahŕňali náhly nástup silnej bolesti hlavy, nauzey, vracania, zmeneného duševného stavu, porúch videnia a záchvatov. Symptómy PRES sú obvykle reverzibilné, ale môžu sa vyvinúť do ischemickej mozgovej príhody alebo krvácania do mozgu. Oneskorenie stanovenia diagnózy a liečby môže viesť k trvalým neurologickým následkom. Pri podozrení na PRES sa má liečba Gaxenimom prerušiť.

Predchádzajúce podanie imunosupresívnej alebo imunomodulačnej liečby

Klinické skúšaníach na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti fingolimodu pri zmene liečby pacientov z teriflunomidu, dimetylfumarátu alebo alemtuzumabu na fingolimod sa nevykonali. Pri prechode pacientov z inej liečby modifikujúcej ochorenie na Gaxenim sa musí vziať do úvahy eliminačný polčas a spôsob účinku tejto inej liečby, aby sa zabránilo aditívnemu účinku na imunitu a súčasne sa minimalizovalo riziko reaktívacie ochorenia. Pred začatím podávania Gaxenimu sa odporúča CBC, aby sa overilo, že vymizli účinky predchádzajúcej liečby na imunitu (t.j. cytopénia).

Gaxenim možno spravidla začať podávať ihneď po ukončení liečby interferónom alebo glatirameracetátom.

Pri dimetylfumaráte má byť doba eliminácie dostatočná na zotavenie CBC pred začatím liečby Gaxenimom.

Vzhľadom na dlhý eliminačný polčas natalizumabu trvá eliminácia zvyčajne až 2-3 mesiace po ukončení liečby. Teriflunomid sa eliminuje z plazmy tiež pomaly. Bez zrýchleného procesu eliminácie môže klírens teriflunomidu z plazmy trvať niekoľko mesiacov až 2 roky. Odporúča sa zrýchlený proces eliminácie teriflunomidu, ako je definovaný v jeho súhrne charakteristických vlastností lieku, alebo alternatívou je doba eliminácie, ktorá nemá byť kratšia ako 3,5 mesiaca. Vzhľadom na možné súbežné účinky na imunitu sa pri zmene liečby pacientov z natalizumabu alebo teriflunomidu na Gaxenim vyžaduje opatnosť.

Alemtuzumab má silné a dlhodobé imunosupresívne účinky. Keďže skutočné trvanie týchto účinkov nie je známe, začať liečbou Gaxenimom po alemtuzumabe sa neodporúča, pokiaľ prínos takejto liečby nie je jednoznačne väčší ako riziká pre jednotlivého pacienta.

Rozhodnutie podávať dlhodobú súbežnú liečbu kortikosteroidmi sa má starostlivo zvážiť.

Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP450

Kombinácia fingolimodu so silnými induktormi CYP450 sa má používať s opatnosťou. Súbežné používanie s ľubovníkom bodkovaným sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Malignity

Kožné malignity

U pacientov, ktorí dostávali fingolimod, sa zaznamenal bazocelulárny karcinóm (basal cell carcinoma, BCC) a iné kožné nádory, vrátane malígneho melanómu, spinocelulárneho karcinómu, Kaposiho sarkómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Je potrebné venovať pozornosť kožným léziám a odporúča sa vyšetrenie kože na začiatku liečby a potom každých 6 až 12 mesiacov na základe klinického zváženia. Pri zistení podozrivých lézií sa má pacient odporučiť na vyšetrenie dermatológom.

Keďže existuje potenciálne riziko rastu kožných malignít, pacientov liečených fingolimodom treba poučiť, aby sa nevystavovali slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti sa nemajú súbežne liečiť fototerapiou UVB-žiarením ani PUVA-fotochemoterapiou.

Lymfómy

Prípady lymfómu sa vyskytli v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8). Hlásené boli prípady rôzneho typu, najmä non-Hodgkinov lymfóm, vrátane B-bunkových a T-bunkových lymfómov. Zaznamenali sa prípady kožného T-bunkového lymfómu (*mycosis fungoides*). Zaznamenal sa tiež fatálny prípad B-bunkového lymfómu s pozitivitou na Epsteinov-Barrovej vírus (EBV). Pri podozrení na lymfóm sa má liečba prerušiť.

Ženy vo fertilnom veku

Kvôli riziku pre plod je fingolimod počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, kontraindikovaný. Pred začatím liečby musia byť ženy vo fertilnom veku informované o riziku pre plod, musia mať negatívny výsledok testu na graviditu a musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 2 mesiace po jej ukončení (pozri časti 4.3 a 4.6 a informácie obsiahnuté v informačnom balíku pre lekára).

Tumefaktívne lézie

Po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé prípady tumefaktívnych lézií spojených s relapsom sklerózy multiplex. V prípade závažných relapsov je potrebné vykonať MRI vyšetrenie na vylúčenie prítomnosti tumefaktívnych lézií.

V každom jednom prípade musí lekár s ohľadom na individuálny pomer prínosov a rizík zvážiť ukončenie liečby.

Návrat aktivity ochorenia („rebound“) po ukončení liečby fingolimodom

Po uvedení lieku na trh sa zriedkavo u niektorých pacientov, ktorí ukončili liečbu fingolimodom, vyskytlo závažné zhoršenie ochorenia, ktoré sa vo všeobecnosti pozorovalo do 12 týždňov, ale bolo hlásené aj do 24 týždňov od ukončenia liečby fingolimodom. Pri ukončení liečby fingolimodom je preto potrebná opatrnosť. Ak je ukončenie liečby fingolimodom nevyhnutné, do úvahy treba vziať možnosť rekurencie výnimočne vysokej aktivity ochorenia a u pacientov je potrebné sledovať relevantné príznaky a prejavy a podľa potreby zahájiť vhodnú liečbu (pozri nižšie „Ukončenie liečby“).

Ukončenie liečby

Keď sa rozhodne o ukončení liečby Gaxenimom, je potrebné obdobie 6 týždňov bez liečby, aby sa fingolimod vzhľadom na svoj polčas eliminoval z obehu (pozri časť 5.2). U väčšiny pacientov sa počty lymfocytov postupne vrátia do normálneho rozmedzia za 1-2 mesiace od ukončenia liečby (pozri časť 5.1), u niektorých pacientov však môže trvať úplne zotavenie výrazne dlhšie. Začatie iných druhov liečby počas tohto obdobia bude mať za následok súbežnú expozíciu fingolimodu. Použitie imunosupresív krátko po ukončení liečby Gaxenimom môže viesť k aditívnemu účinku na imunitný systém, preto je potrebná opatrnosť.

Po ukončení liečby fingolimodom v prípade PML sa odporúča sledovať pacientov z hľadiska rozvoja imunitného rekonštitučného zápalového syndrómu (PML-IRIS) (pozri vyššie „Progresívna multifokálna leukoencefalopatia“).

Aj kvôli riziku opätovného návratu ochorenia sa pri ukončení liečby fingolimodom odporúča opatrnosť (pozri „Návrat aktivity ochorenia („rebound“) po ukončení liečby fingolimodom“ vyššie). Ak je ukončenie liečby Gaxenimom považované za nevyhnutné, pacientov je v tom čase potrebné sledovať kvôli relevantným prejavom možného návratu ochorenia.

Interferencia so sérologickým testovaním

Keďže fingolimod znižuje počet lymfocytov v krvi redistribúciou v sekundárnych lymfatických orgánoch, u pacientov liečených fingolimodom sa počty lymfocytov v periférnej krvi nemôžu použiť na vyhodnotenie stavu podskupín lymfocytov. Laboratórne testy, na ktorých sa podieľajú cirkulujúce mononukleárne bunky, vyžadujú pre znížený počet cirkulujúcich lymfocytov väčšie objemy krvi.

Pediatrická populácia

Profil bezpečnosti u pediatrických pacientov je podobný ako u dospelých a upozornenia a bezpečnostné opatrenia pre dospelých preto platia aj pre pediatrických pacientov.

Pri predpisovaní Gaxenimu pediatrickým pacientom je potrebné pamätať najmä na nasledovné:

- V čase prvej dávky sa majú dodržiavať bezpečnostné opatrenia (pozri vyššie „Bradyarytmia“). Rovnaké bezpečnostné opatrenia ako pri prvej dávke sa odporúčajú, keď sa pacientom zmení denná dávka z 0,25 mg na 0,5 mg.
- V kontrolovanom pediatrickom klinickom skúšaní D2311 boli hlásené prípady záchvatov, úzkosti, depresívnej nálady a depresie s vyššou incidenciou u pacientov liečených fingolimodom v porovnaní s pacientmi liečenými beta-1a-interferónom. U tejto podskupiny populácie sa vyžaduje opatrnosť (pozri „Pediatrická populácia“ v časti 4.8).
- Ojedinelé mierne zvýšenia bilirubínu sa zaznamenali u pediatrických pacientov liečených fingolimodom.
- Odporúča sa, aby sa u pediatrických pacientov pred začatím liečby Gaxenimom ukončili všetky očkovania v súlade s platnými usmerneniami o imunizácii (pozri vyššie „Infekcie“).
- Dostupné sú veľmi obmedzené údaje u detí vo veku 10–12 rokov, s hmotnosťou nižšou ako 40 kg alebo s hodnotou <2 na stupnici podľa Tannera (pozri časti 4.8 a 5.1). Vzhľadom na veľmi obmedzené poznatky dostupné z klinickej štúdie sa u týchto podskupín vyžaduje opatrnosť.
- Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie nie sú dostupné.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Cytostatická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba

Cytostatická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba sa nemá podávať súbežne pre riziko aditívnych účinkov na imunitný systém (pozri časti 4.3 a 4.4).

Opatrne je tiež potrebné postupovať pri zmene liečby u pacientov s dlhodobou pôsobiacimi liekmi s účinkom na imunitný systém, napr. natalizumabom, teriflunomidom alebo mitoxantrónom (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách so sklerózou multiplex sa súbežná liečba relapsov krátkym cyklom kortikosteroidov nespájala so zvýšeným výskytom infekcií.

Vakcinácia

Počas liečby Gaxenimom a do dvoch mesiacov od jej ukončenia môže byť vakcinácia menej účinná. Použitie živých oslabených vakcín môže sprevádzať riziko infekcií, preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časti 4.4 a 4.8).

Látky vyvolávajúce bradykardiu

Fingolimod sa sledoval v kombinácii s atenololom a diltiazemom. Pri podávaní fingolimodu s atenololom v štúdiu interakcií u zdravých dobrovoľníkov sa na začiatku liečby fingolimodom znížila srdcová frekvencia o ďalších 15 %, čo je účinok, ktorý sa nepozoruje pri diltiazeme. Liečba Gaxenimom sa nemá začať u pacientov užívajúcich betablokátory alebo iné látky, ktoré môžu znížiť srdcovú frekvenciu, napr. antiarytmiká triedy Ia a III, blokátory kalciových kanálov (ako napr. verapamil alebo diltiazem), ivabradín, digoxín, inhibítory cholinesterázy alebo pilokarpín, z dôvodu možných aditívnych účinkov na srdcovú frekvenciu (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa u takýchto pacientov uvažuje o začatí liečby Gaxenimom, je potrebná konzultácia s kardiológom kvôli prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu, alebo adekvátnemu sledovaniu pri začatí liečby, pokiaľ nie je možné ukončiť podávanie liekov znižujúcich srdcovú frekvenciu, prinajmenšom sa odporúča sledovanie aj počas noci.

Farmakokinetické interakcie iných látok s fingolimodom

Fingolimod sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP4F2. Iné enzýmy, napr. CYP3A4, sa môžu tiež podieľať na jeho metabolizme, najmä v prípade silnej indukcie CYP3A4. Neočakáva sa vplyv silných inhibítorov transportných bielkovín na dispozíciu fingolimodu. Inhibícia CYP4F2 pri súbežnom podávaní fingolimodu s ketokonazolom spôsobila 1,7-násobné zvýšenie expozície (AUC) fingolimodu a fingolimódium-fosfátu. Opatrnosť je potrebná pri látkach, ktoré môžu inhibovať CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, niektoré makrolidové zlúčeniny, napr. klaritromycín alebo telitromycín).

Súčasné podanie 600 mg karbamazepínu dvakrát denne v rovnovážnom stave a jednorazovej dávky 2 mg fingolimodu znížilo AUC fingolimodu a jeho metabolitu približne o 40 %. Iné silné induktory enzýmu CYP3A4, napr. rifampicín, fenobarbital, fenytoín, efavirenz a ľubovník bodkovaný, môžu znížiť AUC fingolimodu a jeho metabolitu minimálne v rovnakej miere. Keďže sa tým môže prípadne zhoršiť účinnosť, pri ich súbežnom podávaní je potrebná opatrnosť. Súbežné podávanie s ľubovníkom bodkovaným sa však neodporúča (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie fingolimodu s inými látkami

Fingolimod pravdepodobne neinteraguje s látkami, ktoré sa eliminujú prevažne prostredníctvom enzýmov CYP450 alebo substrátmi hlavných transportných bielkovín.

Súbežné podávanie fingolimodu s cyklosporínom nevyvolalo žiadne zmeny expozície cyklosporínu alebo fingolimodu. Preto sa neočakáva, že by fingolimod menil farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Súbežné podávanie fingolimodu s perorálnymi kontraceptívami (etinylestradiolom a levonorgestrelom) nevyvolalo zmeny v expozícii perorálnym kontraceptívam. Interakčné štúdie s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi iné gestagény sa nevykonali, ale neočakáva sa účinok fingolimodu na ich expozíciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u žien

Fingolimod je kontraindikovaný u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3), preto pred začatím liečby musí byť u žien v reprodukčnom veku k dispozícii negatívny výsledok testu na graviditu a má sa poskytnúť poradenstvo o možnom závažnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 2 mesiace po

ukončení liečby fingolimodom, keďže eliminácia fingolimodu z tela trvá približne 2 mesiace od ukončenia liečby (pozri časť 4.4).

Špecifické opatrenia sú tiež zahrnuté v informačnom balíku pre lekára. Tieto opatrenia musia byť implementované predtým, ako sa fingolimod predpíše pacientkam a počas liečby.

Pri ukončení liečby fingolimodom z dôvodu plánovania gravidity je potrebné vziať do úvahy možný návrat aktivity ochorenia (pozri časť 4.4).

Gravidita

Údaje po uvedení lieku na trh na základe použitia u ľudí naznačujú, že používanie fingolimodu podávaného počas tehotenstva je spojené s 2-násobným zvýšením rizika závažných kongenitálnych malformácií v porovnaní s výskytom pozorovaným u bežnej populácie (2-3 %; EUROCAT).

Nasledujúce závažné malformácie boli zaznamenané najčastejšie:

- vrodené srdcové poruchy, ako napríklad defekty predsieňového a komorového septa, Fallotova tetralógia
- abnormality obličiek
- abnormality kostrovej a svalovej sústavy.

Nie sú žiadne údaje o účinkoch fingolimodu na pôrodné sťahy a pôrod.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane uhynutia plodov a orgánových poškodení, najmä pretrvávajúceho *truncus arteriosus* a defektu medzikomorovej priehradky (pozri časť 5.3). Navyše o receptore ovplyvňovanom fingolimodom (receptor sfingozín-1-fosfátu) je známe, že sa podieľa na formovaní ciev počas embryogenézy.

Preto je fingolimod kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Liečba fingolimodom sa má ukončiť 2 mesiace pred plánovaním gravidity (pozri časť 4.4). Ak žena otehotnie počas liečby, liečba fingolimodom sa musí ukončiť. V takom prípade je potrebné poskytnúť lekársku pomoc týkajúcu sa rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou a vykonať ultrasonografické vyšetrenie.

Dojčenie

Fingolimod sa vylučuje do mlieka zvierat pri podávaní počas laktácie (pozri časť 5.3). Ženy užívajúce fingolimod nemajú dojčiť pre možné závažné nežiaduce reakcie na fingolimod u dojčiat.

Fertilita

Údaje z predklinických štúdií nenaznačujú, že by sa fingolimod spájal so zvýšeným rizikom zníženej fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fingolimod nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Príležitostne sa však môžu vyskytnúť závraty alebo ospalosť, keď sa začína liečba. Pri začatí liečby Gaxenimom sa odporúča pacientov 6 hodín pozorovať (pozri časť 4.4, Bradyarytmia).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (incidencia $\geq 10\%$) pri dávke 0,5 mg boli bolesť hlavy (24,5%), zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (15,2%), hnačka (12,6%), kašeľ (12,3%), chrípka (11,4%),

sinusitída (10,9%) a bolesť chrbta (10,0%).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií a odvodené zo skúseností po uvedení lieku na trh prostredníctvom spontánných hlásení a prípadov z literatúry sú uvedené nižšie. Frekvencie boli definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené s klesajúcou závažnosťou.

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Chríпка Sinusitída
Časté:	Infekcie spôsobené herpetickými vírusmi Bronchitída Tinea versicolor
Menej časté:	Pneumónia
Neznáme:	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)** Kryptokokové infekcie**
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Bazocelulárny karcinóm
Menej časté	Malígný melanóm****
Zriedkavé:	Lymfóm***
	Spinocelulárny karcinóm****
Veľmi zriedkavé:	Kaposiho sarkóm****
Neznáme	Karcinóm z Merkelových buniek***
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	Lymfopénia Leukopénia
Menej časté:	Trombocytopénia
Neznáme:	Autoimunitná hemolytická anémia*** Periférny edém***
Poruchy imunitného systému	
Neznáme:	Reakcie z precitlivenosti vrátane vyrážky, urtikárie a angioedému pri začatí liečby*** Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm (IRIS)**
Psychické poruchy	
Časté:	Depresia
Menej časté:	Depresívna nálada
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy
Časté:	Závraty Migréna
Menej časté:	Záchvat
Zriedkavé:	Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)*
Neznáme:	Závažné zhoršenie ochorenia po ukončení liečby fingolimodom****
Poruchy oka	
Časté:	Neostré videnie
Menej časté:	Makulárny edém
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Bradykardia Atrioventrikulárna blokáda
Veľmi zriedkavé:	Inverzia vlny T****
Poruchy ciev	

Časté:	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Kašeľ
Časté:	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka
Menej časté:	Nauzea***
Hepatobiliárne poruchy	
Neznáme:	Akútne zlyhanie pečene ***
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Ekzém Alopécia Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Bolesť chrbta
Časté:	Myalgia Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zvýšené pečeňové enzýmy (zvýšená alanínaminotransferáza, gamaglutamyltransferáza, aspartátaminotransferáza)
Časté:	Pokles telesnej hmotnosti*** Zvýšené triacylglyceroly v krvi
Menej časté:	Znížený počet neutrofilov
* Kategória frekvencie bola založená na odhadovanej expozícii fingolimodu u približne 10 000 pacientov vo všetkých klinických skúšaniach.	
** PML, IRIS a kryptokokové infekcie (vrátane prípadov kryptokokovej meningitídy) boli hlásené pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).	
*** Nežiaduce reakcie na liek zo spontánnych hlásení a literatúry	
**** Kategória frekvencie a hodnotenie rizika sú založené na odhadovanej expozícii 0,5 mg fingolimodu u viac ako 24 000 pacientov vo všetkých klinických štúdiách.	

Opis vybraných nežiaducich reakciíInfekcie

V klinických štúdiách so sklerózou multiplex bol celkový výskyt infekcií (65,1 %) pri dávke 0,5 mg podobný ako pri placebe. Infekcie dolných dýchacích ciest, najmä bronchitída a v menšej miere herpetická infekcia a pneumónia, boli však častejšie u pacientov liečených fingolimodom.

Niekoľko prípadov diseminovanej herpetickej infekcie, vrátane prípadov končiacich sa úmrtím, sa zaznamenalo aj pri dávke 0,5 mg.

Pri používaní lieku po jeho uvedení na trh sa zaznamenali prípady infekcií oportúnnymi patogénmi, a to vírusmi (napr. vírus varicella zoster [VZV], vírus Johna Cunninghama [JCV] vyvolávajúci progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu, vírus herpes simplex [HSV]), hubami (napr. kryptokoky, vrátane kryptokokovej meningitídy) alebo baktériami (napr. atypické mykobaktérie), z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená počas liečby fingolimodom po jeho uvedení na trh. Vzhľadom na imunosupresívne vlastnosti fingolimodu sa má zvážiť vakcinácia proti HPV pred začatím liečby fingolimodom, pričom sa majú zohľadniť odporúčania pre vakcináciu. Skríning rakoviny, vrátane Pap testu, sa odporúča ako pri štandardnej starostlivosti.

Makulárny edém

V klinických štúdiách so sklerózou multiplex sa makulárny edém vyskytol u 0,5 % pacientov liečených odporúčanou dávkou 0,5 mg a u 1,1 % pacientov liečených vyššou dávkou 1,25 mg. Väčšina prípadov sa vyskytla v priebehu prvých 3-4 mesiacov liečby. U niektorých pacientov sa prejavoval rozmazaným videním alebo zníženou zrakovou ostrosťou, ale iní boli asymptomatickí a diagnostikovaní pri rutinnom oftalmologickom vyšetrení. Makulárny edém sa spravidla zlepšil alebo spontánne ustúpil po ukončení liečby fingolimodom. Riziko recidívy po opätovnom podaní liečby sa nehodnotilo.

Incidencia makulárneho edému je vyššia u pacientov so sklerózou multiplex, ktorí majú v anamnéze uveitídu (17 % s uveitídou v anamnéze oproti 0,6 % bez uveitídy v anamnéze). Fingolimod sa neskúšal u pacientov so sklerózou multiplex, ktorí mali súčasne diabetes mellitus, čo je ochorenie, ktoré saspája so zvýšeným rizikom makulárneho edému (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách pri transplantácii obličky, do ktorých boli zaradení aj pacienti, ktorí mali diabetes mellitus, liečba s 2,5 mg a 5 mg fingolimodu mala za následok zvýšenie incidencie makulárneho edému na 2-násobok.

Bradyarytmia

Začatie liečby fingolimodom spôsobuje prechodné zníženie srdcovej frekvencie a môže byť spojené aj so spomalením atrioventrikulárneho prevodu. V klinických štúdiách so sklerózou multiplex sa maximálny pokles srdcovej frekvencie zaznamenal do 6 hodín od začatia liečby, s poklesom priemernej srdcovej frekvencie o 12-13 úderov za minútu pri fingolimode 0,5 mg. Srdcová frekvencia nižšia ako 40 úderov za minútu u dospelých pacientov a nižšia ako 50 úderov za minútu u pediatrických pacientov sa zriedkavo pozorovala u pacientov užívajúcich fingolimod 0,5 mg. Priemerná srdcová frekvencia sa vrátila k východiskovým hodnotám do 1 mesiaca pravidelnej liečby. Bradykardia bola vo všeobecnosti asymptomatická, ale u niektorých pacientov sa objavili mierne až stredne závažné symptómy vrátane hypotenzie, závratov, únavy a/alebo palpitácií, ktoré vymizli do 24 hodín od začatia liečby (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

V klinických štúdiách so sklerózou multiplex sa zistila na začiatku liečby atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa (predĺžený PR interval na EKG) u dospelých a pediatrických pacientov. V klinických skúšaníach u dospelých sa vyskytla u 4,7 % pacientov pri 0,5 mg fingolimodu, u 2,8 % pacientov pri intramuskulárnom beta-1a-interferóne a u 1,6 % pacientov pri placebe. Atrioventrikulárna blokáda druhého stupňa sa zistila u menej ako 0,2 % dospelých pacientov pri fingolimode 0,5 mg. Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali počas šesť hodinovej pozorovacej doby po podaní prvej dávky Fingolimodu ojedinelé prípady prechodnej kompletnej atrioventrikulárnej blokády, ktorá spontánne vymizla. Pacienti sa zotavili spontánne. Poruchy prevodového systému zaznamenané počas klinických skúšaní aj po uvedení lieku na trh boli obvykle prechodné, asymptomatické a zmizli počas prvých 24 hodín od začatia liečby. Hoci väčšina pacientov nevyžadovala lekársku intervenciu, jeden pacient užívajúci fingolimod 0,5 mg dostal izoprenalín proti asymptomatickej atrioventrikulárnej blokáde Mobitz I druhého stupňa.

Po uvedení lieku na trh sa ojedinele zaznamenal do 24 hodín po podaní prvej dávky oneskorený nástup reakcií, vrátane prechodnej asystólie a neobjasneného úmrtia. Tieto prípady boli ovplyvnené súčasne podávanými liekmi a/alebo už existujúcim ochorením. Spojitosť týchto udalostí s fingolimodom nie je známa.

Krvný tlak

V klinických štúdiách so sklerózou multiplex sa užívanie fingolimodu 0,5 mg spájalo s priemerným zvýšením systolického tlaku približne o 3 mmHg a diastolického tlaku približne o 1 mmHg, ktoré sa prejavilo asi 1 mesiac po začatí liečby. Toto zvýšenie pretrvávalo pri pokračujúcej liečbe. Hypertenzia bola hlásená u 6,5 % pacientov pri 0,5 mg fingolimodu a u 3,3 % pacientov pri placebe. Po uvedení lieku na trh boli počas prvého mesiaca po začatí liečby a aj počas prvého dňa liečby hlásené prípady hypertenzie, ktoré môžu vyžadovať antihypertenzívnu liečbu alebo ukončenie liečby fingolimodom (pozri aj časť 4.4, Účinky na tlak krvi).

Funkcia pečene

U dospelých a pediatrických pacientov so sklerózou multiplex liečených fingolimodom sa zaznamenali zvýšené pečenevé enzýmy. V klinických štúdiách sa u 8,0 % dospelých pacientov

liečených fingolimodom 0,5 mg vyskytlo asymptomatické zvýšenie sérových hladín ALT $\geq 3 \times$ ULN (horná hranica normy) a u 1,8 % dospelých pacientov $\geq 5 \times$ ULN. Zvýšenie pečeňových aminotransferáz sa u niektorých pacientov znovu objavilo po opätovnom podaní, čo svedčí o súvislosti s liekom. V klinických skúšaniach sa zvýšenie aminotransferáz vyskytlo kedykoľvek počas liečby, hoci väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 12 mesiacov. Hladiny ALT sa vrátili do normálu približne do 2 mesiacov od ukončenia liečby fingolimodom. U malého počtu pacientov (N=10 pri 1,25 mg, N=2 pri 0,5 mg), u ktorých došlo k zvýšeniu ALT $\geq 5 \times$ ULN a ktorí pokračovali v liečbe fingolimodom, sa hladiny ALT vrátili do normálu približne do 5 mesiacov (pozri aj časť 4.4, Funkcia pečene).

Poruchy nervového systému

V klinických skúšaniach sa vyskytli zriedkavé udalosti postihujúce nervový systém u pacientov liečených vyššími dávkami fingolimodu (1,25 alebo 5,0 mg), zahŕňajúce ischemické a hemoragické mozgové príhody a neurologické atypické poruchy, napr. prípady podobné akútnej diseminovanej encefalomyelitíde (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM).

Prípady záchvatov vrátane status epilepticus boli hlásené pri použití fingolimodu v klinických štúdiách a po jeho uvedení na trh.

Cievne poruchy

Zriedkavé prípady okluzívnej choroby periférnych tepien sa vyskytli u pacientov liečených vyššími dávkami fingolimodu (1,25 mg).

Dýchacia sústava

Pri liečbe fingolimodom sa pozoroval mierny, od dávky závislý pokles hodnôt úsilného výdychového objemu (FEV₁) a difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO), ktorý sa objavil v 1. mesiaci a odvtedy zostal stabilný. Po 24 mesiacoch bol pokles v percentách prediktívneho FEV₁ oproti východiskovým hodnotám 2,7 % pri 0,5 mg fingolimodu a 1,2 % pri placebe, čo bol rozdiel, ktorý zmizol po ukončení liečby. Pri DLCO bol pokles po 24 mesiacoch 3,3 % pri 0,5 mg fingolimodu a 2,7 % pri placebe (pozri aj časť 4.4, Účinky na dýchanie).

Lymfómy

V klinických skúšaniach, ako aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh sa vyskytli prípady lymfómov rozličných druhov, vrátane fatálneho prípadu B-bunkového lymfómu s pozitívitou na Epsteinov-Barrovej vírus (EBV). Incidencia prípadov non-Hodgkinových lymfómov (B-bunkových a T-bunkových) bola vyššia v klinických skúšaniach, ako sa očakáva u bežnej populácie. Po uvedení lieku na trh bolo hlásených aj niekoľko prípadov T-bunkových lymfómov, vrátane prípadov kožného T-bunkového lymfómu (mycosis fungoides) (pozri aj časť 4.4, Malignity).

Hemofagocytový syndróm

Veľmi zriedkavé prípady hemofagocytového syndrómu (haemophagocytic syndrome, HPS) v spojení s infekciou končiace sa úmrtím boli hlásené u pacientov liečených fingolimodom. HPS je zriedkavé ochorenie, ktoré sa popisalo v súvislosti s infekciami, imunosupresiou a rôznymi autoimunitnými chorobami.

Pediatrická populácia

V kontrolovanom pediatrickom klinickom skúšaní D2311 (pozri časť 5.1) bol profil bezpečnosti u pediatrických pacientov (vo veku od 10 do menej ako 18 rokov), ktorí dostávali fingolimod 0,25 mg alebo 0,5 mg denne, celkovo podobný, aký sa pozoroval u dospelých pacientov. V štúdiu sa však zaznamenalo viac neurologických a psychických porúch. Vzhľadom na veľmi obmedzené poznatky dostupné z klinickej štúdie sa u tejto podskupiny vyžaduje opatrnosť.

V pediatrickej štúdiu boli hlásené prípady záchvatov u 5,6 % pacientov liečených fingolimodom a u 0,9 % pacientov liečených beta-1a-interferónom.

Je známe, že depresia a úzkosť sa vyskytujú so zvýšenou frekvenciou u populácie so sklerózou

multiplex. Depresia a úzkosť boli hlásené aj u pediatrických pacientov liečených fingolimodom.

Ojedinelé mierne zvýšenia bilirubínu sa zaznamenali u pediatrických pacientov liečených fingolimodom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Jednorazové dávky až do 80-násobku odporúčanej dávky (0,5 mg) dobre znášali dospelí zdraví dobrovoľníci. Pri dávke 40 mg, 5 zo 6 osôb hlásilo mierne zvieranie alebo nepríjemné pocity v hrudníku, čo klinicky zodpovedalo slabej reaktivite dýchacích ciest.

Pri začatí liečby môže fingolimod vyvolať bradykardiu. Pokles srdcovej frekvencie zvyčajne začína do jednej hodiny od podania prvej dávky a je najprudší počas prvých šiestich hodín. Negatívny chronotropný účinok fingolimodu pretrváva viac ako 6 hodín a počas následných dní liečby sa postupne oslabuje (pre detaily pozri časť 4.4). Hlásené boli prípady pomalého atrioventrikulárneho prevodu s ojedinelými hláseniami prechodnej, spontánne vymiznúcej úplnej AV blokády (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak dôjde k predávkovaniu pri prvom podaní Gaxenimu, je dôležité aspoň počas prvých 6 hodín sledovať pacienta kontinuálnym monitorovaním EKG v reálnom čase a meraním srdcovej frekvencie a krvného tlaku každú hodinu (pozri časť 4.4).

Navyše, ak je hodnota srdcovej frekvencie po 6 hodinách <45 bpm u dospelých, <55 bpm u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, alebo <60 bpm u pediatrických pacientov vo veku od 10 rokov do menej ako 12 rokov, alebo ak EKG po 6 hodinách po prvej dávke vykazuje AV blokádu druhého alebo vyššieho stupňa alebo QTc interval ≥ 500 ms, monitorovanie je potrebné predĺžiť aspoň počas noci a až do upravenia nálezu. Výskyt atrioventrikulárnej blokády tretieho stupňa v ktoromkoľvek čase je tiež dôvodom na predĺžené sledovanie, vrátane sledovania počas noci.

Dialýza ani výmena plazmy nemajú za následok odstránenie fingolimodu z tela.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, modulátory receptora sfingozín-1-fosfátu (S1P), ATC kód: L04AE01.

Mechanizmus účinku

Fingolimod je modulátor receptora sfingozín-1-fosfátu. Fingolimod sa metabolizuje sfingozínkinázou na aktívny metabolit fingolimódium-fosfát. Fingolimódium-fosfát sa viaže v nízkych nanomolárnych koncentráciách na receptor 1 sfingozín-1-fosfátu (S1P), ktorý sa nachádza na lymfocytoch, a ľahko prestupuje hematoencefalickú bariéru, aby sa naviazal na receptor 1 S1P nachádzajúci sa na nervových bunkách v centrálnom nervovom systéme (CNS). Svojím pôsobením ako funkčný antagonista receptorov S1P na lymfocytoch fingolimódium-fosfát blokuje schopnosť lymfocytov vystupovať z lymfatických uzlín, čím spôsobuje skôr redistribúciu ako redukciu lymfocytov. Štúdie na zvieratách ukázali, že táto redistribúcia zníži infiltráciu patogénnych lymfocytov vrátane prozápalových buniek Th17 do CNS, kde by sa podieľali na zápale nervov a poškodzovaní nervového tkaniva. Štúdie na zvieratách a pokusy *in vitro* naznačujú, že fingolimod môže účinkovať aj prostredníctvom interakcie s receptormi S1P na nervových bunkách.

Farmakodynamické účinky

V priebehu 4-6 hodín po prvej dávke 0,5 mg fingolimodu počet lymfocytov klesne na približne 75 % východiskovej hodnoty v periférnej krvi. Pri pokračujúcom dennom užívaní pokračuje pokles počtu lymfocytov počas obdobia dvoch týždňov a dosiahne minimálny počet približne 500 buniek/mikroliter alebo približne 30 % východiskovej hodnoty. 18 % pacientov dosiahlo minimálny počet pod 200 buniek/mikroliter pri najmenej jednom vyšetrení. Nízky počet lymfocytov sa udržiava pri dlhodobom dennom užívaní. Väčšina T a B lymfocytov pravidelne prechádza cez lymfatické orgány a toto sú bunky, ktoré fingolimod najviac ovplyvňuje. Približne 15-20 % T lymfocytov má fenotyp efektorových pamäťových buniek, čo sú bunky, ktoré sú dôležité pre dohľad nad periférnou imunitou. Keďže táto podskupina lymfocytov spravidla neprechádza cez lymfatické orgány, nie je fingolimodom ovplyvnená. Nárast počtu periférnych lymfocytov je zrejmý po niekoľkých dňoch od ukončenia liečby fingolimodom a normálne počty sa obvykle dosiahnu po jednom až dvoch mesiacoch. Dlhodobé užívanie fingolimodu vedie k miernemu poklesu počtu neutrofilov na približne 80 % východiskových hodnôt. Fingolimod neovplyvňuje monocyty.

Fingolimod spôsobuje na začiatku liečby prechodný pokles srdcovej frekvencie a zníženie atrioventrikulárneho prevodu (pozri časti 4.4 a 4.8). Maximálny pokles srdcovej frekvencie sa pozoruje počas 6 hodín od užitia, pričom 70 % negatívneho chronotropného účinku sa dosahuje v prvý deň. Pri pokračujúcom podávaní sa srdcová frekvencia vráti na východiskové hodnoty do jedného mesiaca. Pokles srdcovej frekvencie vyvolaný fingolimodom môže zvrátiť parenterálne podanie atropínu alebo izoprenalínu. Zistilo sa, že aj inhalovaný salmeterol má mierny pozitívny chronotropný účinok. Na začiatku liečby fingolimodom dochádza k nárastu predčasných kontrakcií predsieni, ale nedochádza k zvýšeniu výskytu fibrilácií/flutteru predsieni alebo komorových arytmií alebo ektopie. Liečba fingolimodom sa nespája s poklesom ejekčnej frakcie srdca. Liečba fingolimodom neovplyvňuje autonómne reakcie srdca vrátane diurnálnych zmien srdcovej frekvencie a reakcie na záťaž.

S1P4 mohol čiastočne prispieť k účinku, ale nebol hlavným receptorom zodpovedným za pokles lymfocytov. Mechanizmus účinku bradykardie a vazokonstrikcie sa tiež skúmali *in vitro* na morčatách a na izolovanej králičej aorte a koronárnej artérii. Prišlo sa k záveru, že bradykardia môže byť primárne sprostredkovaná aktiváciou draslíkového kanála usmerňujúceho transport iónov dovnútra alebo G-proteínom aktivovaného K⁺ kanála (IKACH/GIRK) usmerňujúceho transport iónov dovnútra a že vazokonstrikcia sa zdá byť sprostredkovaná Rho kinázou a mechanizmom závislým od vápnika.

Jednorazové alebo opakované podávanie fingolimodu v dávkach 0,5 a 1,25 mg počas dvoch týždňov sa nespája s preukázateľným zvýšením odporu dýchacích ciest, meraným ako FEV₁ a úsilný expiračný prietok (forced expiratory flow rate, FEF) 25-75. Avšak jednorazové dávky fingolimodu ≥5 mg (10-násobok odporúčanej dávky) sa spájajú so zvýšením odporu dýchacích ciest závislým od dávky. Opakované podávanie fingolimodu v dávkach 0,5; 1,25 alebo 5 mg sa nespája so zhoršenou saturáciou alebo desaturáciou kyslíkom pri telesnej námahe alebo zvýšenou citlivosťou dýchacích ciest na metacholín. Osoby liečené fingolimodom majú normálnu bronchodilatačnú odpoveď na inhalačné betaagonisty.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť fingolimodu sa preukázala v dvoch štúdiách, ktoré hodnotili dávky 0,5 mg a 1,25 mg fingolimodu podávaného raz denne u dospelých pacientov s relaps-remitujúcou sklerózou multiplex (RRSM). Do oboch štúdií boli zaradení dospelí pacienti, ktorí prekonalí ≥2 relapsy počas predchádzajúcich 2 rokov alebo ≥1 relaps počas predchádzajúceho roka. Ich skóre rozšírenej Kurtzkeho škály funkčnej nespôsobilosti (Expanded Disability Status Score, EDSS) bolo medzi 0 a 5,5. Tretia štúdia zameraná na rovnakú populáciu dospelých pacientov sa skončila po zaregistrovaní fingolimodu.

Štúdia D2301 (FREEDOMS) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy III trvajúca 2 roky u 1 272 pacientov (n=425 užívajúcich 0,5 mg, 429 užívajúcich 1,25 mg, 418

užívajúcich placebo). Hodnoty mediánu východiskových charakteristických znakov boli: vek 37 rokov, trvanie ochorenia 6,7 roka a skóre EDSS 2,0. Záverečné výsledky sú uvedené v Tabuľke 1. Nepreukázali sa žiadne významné rozdiely medzi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg ani pri jednom z koncových ukazovateľov.

Tabuľka 1 Štúdia D2301 (FREEDOMS): hlavné výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinické koncové ukazovatele		
Frekvencia relapsov za rok (primárny koncový ukazovateľ)	0,18**	0,40
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	70 %**	46 %
Podiel s progresiou invalidizácie potvrdenou po 3 mesiacoch†	17 %	24 %
Pomer rizika (95 % IS)	0,70 (0,52; 0,96)*	
Koncové ukazovatele MRI		
Medián (priemer) počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií počas 24 mesiacov	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medián (priemer) počtu Gd-zvýraznených lézií po 24 mesiacoch	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medián (priemer) % zmeny objemu mozgu počas 24 mesiacov	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresia invalidizácie definovaná ako zvýšenie EDSS o 1 bod potvrdená o 3 mesiace neskôr.		
** p<0,001, *p<0,05 v porovnaní s placebom		
Všetky analýzy klinických koncových ukazovateľov boli hodnotené pri liečebnom zámere (intent-to-treat). Analýzy MRI používali vyhodnotiteľný súbor údajov.		

Pacienti, ktorí ukončili 24 mesiacov základnej štúdie FREEDOMS, mohli byť zaradení do rozšírenia štúdie (D2301E1) so zaslepeným podávaním dávky a dostávať fingolimod. Celkovo sa rozšírenie štúdie zúčastnilo 920 pacientov (n=331 pokračovalo s 0,5 mg, 289 pokračovalo s 1,25 mg, 155 prešlo z placeba na 0,5 mg a 145 prešlo z placeba na 1,25 mg). Po 12 mesiacoch (36. mesiac) bolo ešte stále zaradených 856 pacientov (93 %). Medzi 24. a 36. mesiacom bola frekvencia relapsov za rok (annualised relapse rate, ARR) u pacientov, ktorí dostávali 0,5 mg fingolimodu v základnej štúdii a zostali na dávke 0,5 mg, 0,17 (0,21 v základnej štúdii). ARR u pacientov, ktorí prešli z placeba na 0,5 mg fingolimodu, bola 0,22 (0,42 v základnej štúdii).

Porovnateľné výsledky sa zistili v opakovanej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fingolimodu fázy III trvajúcej 2 roky u 1 083 pacientov s RRMS (n=358 užívajúcich 0,5 mg, 370 užívajúcich 1,25 mg, 355 užívajúcich placebo) (D2309; FREEDOMS 2). Hodnoty mediánu východiskových charakteristických znakov boli: vek 41 rokov, trvanie choroby 8,9 rokov, skóre EDSS 2,5.

Tabuľka 2 Štúdia D2309 (FREEDOMS 2): hlavné výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinické koncové ukazovatele		
Frekvencia relapsov za rok (primárny koncový ukazovateľ)	0,21**	0,40
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	71,5 %**	52,7 %
Podiel s progresiou invalidizácie potvrdenou po 3 mesiacoch†	25 %	29 %
Pomer rizika (95 % IS)	0,83 (0,61; 1,12)	

Koncové ukazovatele MRI		
Medián (priemer) počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií počas 24 mesiacov	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medián (priemer) počtu Gd-zvýraznených lézií po 24 mesiacoch	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medián (priemer) % zmeny objemu mozgu počas 24 mesiacov	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresia invalidizácie definovaná ako zvýšenie EDSS o 1 bod potvrdená o 3 mesiace neskôr ** p<0,001 v porovnaní s placebom Všetky analýzy klinických koncových ukazovateľov boli hodnotené pri liečebnom zámere (intent-to-treat). Analýzy MRI používali vyhodnotiteľný súbor údajov.		

Štúdia D2302 (TRANSFORMS) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, účinným liekom (beta-1a-interferón) kontrolovaná štúdia fázy III trvajúca 1 rok u 1 280 pacientov (n=429 užívajúcich 0,5 mg, 420 užívajúcich 1,25 mg, 431 užívajúcich beta-1a-interferón, 30 µg podávanom intramuskulárnou injekciou raz za týždeň). Hodnoty mediánu východiskových charakteristických znakov boli: vek 36 rokov, trvanie ochorenia 5,9 roka a skóre EDSS 2,0. Záverečné výsledky sú uvedené v Tabuľke 3. Pri koncových ukazovateľoch štúdie sa nepreukázali žiadne významné rozdiely medzi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg.

Tabuľka 3 Štúdia D2302 (TRANSFORMS): hlavné výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Beta-1a-interferón, 30 µg
Klinické koncové ukazovatele		
Frekvencia relapsov za rok (primárny koncový ukazovateľ)	0,16**	0,33
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 12 mesiacoch	83 %**	71 %
Podiel s progresiou invalidizácie potvrdenou po 3 mesiacoch†	6 %	8 %
Pomer rizika (95 % IS)	0,71 (0,42; 1,21)	
Koncové ukazovatele MRI		
Medián (priemer) počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií počas 12 mesiacov	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medián (priemer) počtu Gd-zvýraznených lézií po 12 mesiacoch	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medián (priemer) % zmeny objemu mozgu počas 12 mesiacov	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progresia invalidizácie definovaná ako zvýšenie EDSS o 1 bod potvrdená o 3 mesiace neskôr. * p<0,01, ** p<0,001 v porovnaní s beta-1a-interferónom Všetky analýzy klinických koncových ukazovateľov boli hodnotené pri liečebnom zámere (intent-to-treat). Analýzy MRI používali vyhodnotiteľný súbor údajov.		

Pacienti, ktorí ukončili 12 mesiacov základnej štúdie TRANSFORMS, mohli byť zaradení do rozšírenia štúdie (D2302E1) so zaslepeným podávaním dávky a dostávať fingolimod. Celkovo sa rozšírenej štúdie zúčastnilo 1 030 pacientov, avšak 3 z týchto pacientov nedostali liečbu (n=356 pokračovalo s 0,5 mg, 330 pokračovalo s 1,25 mg, 167 prešlo z beta-1a-interferónu na 0,5 mg a 174 z beta-1a-interferónu na 1,25 mg). Po 12 mesiacoch (24. mesiac) bolo ešte stále zaradených 882 pacientov (86 %). Medzi 12. a 24. mesiacom bola ARR u pacientov, ktorí dostávali 0,5 mg fingolimodu v základnej štúdii a zostali na dávke 0,5 mg, 0,20 (0,19 v základnej štúdii). ARR u pacientov, ktorí prešli z beta-1a-interferónu na 0,5 mg fingolimodu, bola 0,33 (0,48 v základnej štúdii).

Zlúčené výsledky štúdií D2301 a D2302 ukázali zhodný a štatisticky významný pokles frekvencie relapsov za rok v porovnaní s komparátorom v podskupinách definovaných pohlavím, vekom, predchádzajúcou liečbou sklerózy multiplex a východiskovou aktivitou ochorenia alebo stupňom invalidizácie.

Ďalšie analýzy údajov z klinických skúšaní ukazujú zhodné účinky liečby u podskupín pacientov s vysoko aktívnou relaps-remitujúcou sklerózou multiplex.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť dávok fingolimodu 0,25 mg alebo 0,5 mg podávaných raz denne (dávka určená na základe telesnej hmotnosti a merania expozície) sa stanovili u pediatrických pacientov vo veku 10 až <18 rokov s relaps-remitujúcou sklerózou multiplex.

Štúdia D2311 (PARADIGMS) bola dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, účinným liekom kontrolovaná štúdia s premenlivým trvaním do 24 mesiacov, s 215 pacientmi vo veku 10 až <18 rokov (n=107 liečených fingolimodom, 108 liečených beta-1a-interferónom, 30 µg podávaným intramuskulárnou injekciou raz týždenne).

Hodnoty mediánu východiskových charakteristických znakov boli: vek 16 rokov, medián trvania choroby 1,5 roka a skóre EDSS 1,5. Väčšina pacientov mala stupeň 2 alebo vyšší podľa Tannera (94,4 %) a hmotnosť >40 kg (95,3 %). Celkovo 180 (84 %) pacientov ukončilo základnú fázu liečby skúšaným liekom (n=99 [92,5 %] fingolimodom, 81 [75 %] beta-1a-interferónom). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4 Štúdia D2311 (PARADIGMS): hlavné výsledky

	Fingolimod 0,25 mg alebo 0,5 mg	Beta-1a-interferón, 30 µg
Klinické koncové ukazovatele	N=107	N=107 [#]
Frekvencia relapsov za rok (primárny koncový ukazovateľ)	0,122**	0,675
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	85,7**	38,8
Koncové ukazovatele MRI		
Výskyt nových alebo novo sa zväčšujúcich T2-lézií za rok	n=106	n=102
Upravený priemer	4,393**	9,269
Počet Gd-zvýraznených T1-lézií pripadajúci na sken do 24 mesiacov	n=106	n=101
Upravený priemer	0,436**	1,282
Výskyt atrofie mozgu za rok oproti východiskovému stavu do 24 mesiacov	n=96	n=89
Priemer metódou najmenších štvorcov	-0,48*	-0,80
[#] Jeden pacient randomizovaný na podávanie beta-1a-interferónu intramuskulárnou injekciou nebol schopný prehĺtať dvojito maskovaný liek a ukončil účasť v štúdií. Pacient bol vylúčený z úplného súboru na analýzu a na hodnotenie bezpečnosti.		
* p<0,05, ** p<0,001, v porovnaní s beta-1a-interferónom.		
Všetky analýzy klinických koncových ukazovateľov sa vykonali s úplným súborom na analýzu.		

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje sa získali u zdravých dospelých dobrovoľníkov, dospelých pacientov po transplantácii obličky a u dospelých pacientov so sklerózou multiplex.

Farmakologicky aktívny metabolit zodpovedný za účinnosť je fingolimódium-fosfát.

Absorpcia

Absorpcia fingolimodu je pomalá ($t_{\max}$ 12-16 hodín) a rozsiahla ($\geq 85\%$). Zdanlivá absolútna perorálna biologická dostupnosť je 93 % (95 % interval spoľahlivosti: 79-111 %). Koncentrácie v krvi v rovnovážnom stave sa dosiahnu do 1 až 2 mesiacov pri podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 10-násobne vyššie ako po začiatkovej dávke.

Požitie jedla nemení $C_{\max}$ alebo expozíciu (AUC) fingolimodu. $C_{\max}$ fingolimódium-fosfátu sa mierne znížila o 34 %, ale AUC sa nezmenila. Gaxenim možno preto užívať bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Fingolimod sa vo veľkej miere distribuuje do červených krviniek, s podielom 86 % v krvinkách. Fingolimódium-fosfát má nižšie, <17 % vychytávanie krvinkami. Fingolimod a fingolimódium-fosfát sa vo veľkej miere viažu na bielkoviny (>99 %).

Fingolimod sa v značnej miere distribuuje do tkanív organizmu, s distribučným objemom približne 1 200±260 litrov. Štúdia so štyrmi zdravými osobami, ktoré dostali intravenózne jednorazovú dávku rádioaktívne značeného analógu fingolimodu, preukázala penetráciu fingolimodu do mozgu. V štúdiu s 13 pacientmi mužského pohlavia so sklerózou multiplex, ktorí dostávali fingolimod 0,5 mg/deň, bolo priemerné množstvo fingolimodu (a fingolimódium-fosfátu) v ejakuláte semena bolo v rovnovážnom stave približne 10 000-krát nižšie ako perorálne podávaná dávka (0,5 mg).

Biotransformácia

Fingolimod sa u ľudí transformuje reverzibilnou stereoselektívnou fosforyláciou na farmakologicky aktívny (S)-enantiomér fingolimódium-fosfátu. Fingolimod sa eliminuje oxidatívnou biotransformáciou katalyzovanou najmä prostredníctvom CYP4F2 a možno iných izoenzýmov a následnou degradáciou, podobnou ako pri mastných kyselinách, na neaktívne metabolity. Pozorovala sa aj tvorba farmakologicky neaktívnych nepolárnych ceramidových analógov fingolimodu. Hlavný enzým, ktorý sa podieľa na metabolizme fingolimodu, je čiastočne identifikovaný, a môže to byť buď CYP4F2, alebo CYP3A4.

Po jednorazovej perorálnej dávke [^{14}C] fingolimodu sú hlavnými zložkami v krvi, ktoré súvisia s fingolimodom, ako sa usudzuje z ich podielu na AUC všetkých rádioaktívne značených zložiek až do 34 dní po podaní, samotný fingolimod (23 %), fingolimódium-fosfát (10 %) a neaktívne metabolity (metabolit charakteru karboxylovej kyseliny M3 (8 %), ceramidový metabolit M29 (9 %) a ceramidový metabolit M30 (7 %)).

Eliminácia

Klírens fingolimodu z krvi je 6,3±2,3 l/h a priemerný zdanlivý konečný eliminačný polčas ($t_{1/2}$) je 6-9 dní. Hladiny fingolimodu a fingolimódium-fosfátu v krvi klesajú v záverečnej fáze paralelne, čoho dôsledkom sú podobné polčasy oboch látok.

Po perorálnom podaní sa asi 81 % dávky pomaly vylúči močom ako neaktívne metabolity. Fingolimod a fingolimódium-fosfát sa močom nevylučujú v nezmenenej forme, ale sú hlavnými zložkami v stolici, pričom množstvo každého z nich predstavuje menej ako 2,5 % dávky. Po 34 dňoch sa vylúči 89 % podanej dávky.

Linearita

Koncentrácie fingolimodu a fingolimódium-fosfátu po opakovanom podávaní dávok 0,5 mg alebo 1,25 mg raz denne sa zvyšujú zjavne úmerne dávke.

Charakteristika u osobitných skupín pacientov

Pohlavie, etnicita a porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika fingolimodu a fingolimódium-fosfátu sa nelíši u mužov a žien, u pacientov rôzneho etnického pôvodu, alebo u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U osôb s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A, B a C podľa Childa-Pugha) sa nepozorovala zmena $C_{\max}$ fingolimodu, ale AUC fingolimodu sa zvýšila o 12 %, 44 % a 103 %, v uvedenom poradí. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa $C_{\max}$ fingolimódium-fosfátu znížila o 22 % a AUC sa podstatne nezmenila. Farmakokinetika fingolimódium-fosfátu sa nehodnotila u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Zdanlivý polčas eliminácie fingolimodu nie je zmenený u osôb s ľahkou poruchou funkcie pečene, ale predlžuje sa asi o 50 % u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Fingolimod sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3). Liečba fingolimodom sa má začať s opatrnosťou u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

Klinické skúsenosti a údaje o farmakokinetike u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené. Gaxenim sa má používať s opatrnosťou u 65-ročných a starších pacientov (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starších) sa koncentrácie fingolimódium-fosfátu zvyšujú zjavne úmerne dávke v rozmedzí 0,25 mg a 0,5 mg.

Koncentrácia fingolimódium-fosfátu v rovnovážnom stave je približne o 25 % nižšia u pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starších) po podaní 0,25 mg alebo 0,5 mg fingolimodu v porovnaní s koncentráciou u dospelých pacientov liečených fingolimodom 0,5 mg raz denne.

Nie sú dostupné údaje u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil fingolimodu sa vyhodnotil u myší, potkanov, psov a opíc. Hlavnými cieľovými orgánmi boli lymfatický systém (lymfopénia a atrofia lymfatických orgánov), pľúca (zvýšená hmotnosť, hypertrofia hladkého svalstva v oblasti bronchoalveolárneho prechodu) a srdce (negatívny chronotropný účinok, zvýšenie krvného tlaku, perivaskulárne zmeny a degenerácia myokardu) u viacerých druhov; krvné cievy (vaskulopatia) iba u potkanov v dávkach 0,15 mg/kg a vyšších v štúdiu trvajúcej 2 roky, čo predstavuje približne 4-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dennej dávke 0,5 mg.

Dôkazy karcinogenity sa nepozorovali v biologickom stanovení trvajúcom 2 roky na potkanoch pri perorálnych dávkach fingolimodu až do maximálnej tolerovanej dávky 2,5 mg/kg, čo predstavuje približne 50-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dávke 0,5 mg. Avšak v štúdiu na myšiach trvajúcej 2 roky sa zaznamenal zvýšený výskyt malígneho lymfómu pri dávkach 0,25 mg/kg a vyšších, čo predstavuje približne 6-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dennej dávke 0,5 mg.

Fingolimod nebol mutagénny ani klastogénny v štúdiách na zvieratách.

Fingolimod nemal vplyv na počet/pohyblivosť spermií alebo na fertilitu u samcov a samíc potkana až do najvyššej testovanej dávky (10 mg/kg), čo predstavuje približne 150-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dennej dávke 0,5 mg.

Fingolimod bol teratogénny u potkanov pri dávkach 0,1 mg/kg alebo vyšších. Expozícia liečivu u potkanov pri tejto dávke bola podobná ako u pacientov pri terapeutickej dávke (0,5 mg). Najčastejšie

malformácie vnútorných orgánov u plodov zahŕňali pretrvávajúci truncus arteriosus a defekt medzikomorovej priehradky. Teratogénny potenciál u králikov nebolo možné úplne stanoviť, ale zvýšená embryofetálna úmrtnosť sa pozorovala pri dávkach 1,5 mg/kg a vyšších a pokles počtu životaschopných fétov a spomalenie rastu fétov sa pozorovali pri 5 mg/kg. Expozícia liečivu u králikov pri týchto dávkach bola podobná ako u pacientov.

U potkanov sa znížilo prežívanie mláďat generácie F1 vo včasnom popôrobnom období pri dávkach, ktoré neboli toxické pre matky. Avšak podávanie fingolimodu neovplyvnilo telesnú hmotnosť, vývin, správanie a fertilitu generácie F1.

Fingolimod sa pri podávaní počas laktácie vylučoval do mlieka zvierat v koncentráciách 2- až 3-násobne vyšších, ako sa zistili v plazme matiek. Fingolimod a jeho metabolity prestupovali placentárnu bariéru u gravidných králikov.

Štúdie na mladých zvieratách

Výsledky dvoch štúdií toxicity na mladých potkanoch ukázali mierne účinky na neurobehaviorálnu odpoveď, spomalené pohlavné dozrievanie a zníženú imunitnú odpoveď na opakovanú stimuláciu hemocyanínom z *Megathura crenulata* (KLH, keyhole limpet haemocyanin), čo sa nepovažovalo za nežiaduce. Celkovo boli účinky súvisiace s podávaním fingolimodu u mladých zvierat porovnateľné s účinkami pozorovanými u dospelých potkanov pri podobných veľkostiach dávok, s výnimkou zmien hustoty minerálov v kostiach a neurobehaviorálnej poruchy (znížená úľaková reakcia na sluchový podnet), ktoré sa pozorovali pri dávkach 1,5 mg/kg a vyšších u mladých zvierat, ako aj neprítomnosťou hypertrofie hladkého svalstva v pľúcach mladých potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
kroskarmelóza, sodná soľ
hydroxypropylcelulóza (E463)
stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly

Telo

želatína
oxid titaničitý (E171)

Viečko

želatína
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

Atrament na potlač

šelak (E904)
propylénglykol (E1520)
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný (E525)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PVDC/hliníkové blistre:

3 roky

PVC/PE/PVDC/hliníkové blistre:

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PVDC/hliníkové blistre

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

PVC/PE/PVDC/hliníkové blistre

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové blistre a PVC/PE/PVDC/hliníkové blistre obsahujúce 28 alebo 98 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
D24PPT3 Dublin 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0116/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14.mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025