

A decorative vertical band on the left side of the page, featuring a complex, wavy, light blue pattern that resembles a stylized fingerprint or a series of overlapping waves.

Lista kontrolna dla lekarza:

Podsumowanie zaleceń

Aspekty dotyczące doboru pacjentów do leczenia produktem leczniczym Fimodigo (fingolimod)

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

Aspekty dotyczące rozpoczęcia leczenia

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

Więcej informacji znajduje się poniżej.

Lek jest odpowiedni dla

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

Przeciwwskazania

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

Lek nie jest zalecany

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

Blok zatokowo-predsionkowy, objawowa bradykardia lub nawracające omdlenia w wywiadzie, istotne wydłużenie odstępu QT †, zatrzymanie krążenia w wywiadzie, niewyrównane nadciśnienie lub ciężki bezdech senny

- ➔ Zaleca się wydłużone monitorowanie pacjenta przynajmniej do następnego dnia
- ➔ Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki

Stosowanie leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanału wapniowego zmniejszających częstość rytmu serca ‡ lub innych substancji, o których wiadomo, że spowalniają częstość rytmu serca §

- ➔ Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie możliwości zmiany stosowanego leczenia na takie, które nie powoduje spowolnienia częstości rytmu serca
- ➔ Jeśli zmiana stosowanego leku nie jest możliwa, należy wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia

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

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

‡ W tym werapamil lub diltiazem.

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

Zalecane postępowanie z pacjentami przyjmującymi produkt leczniczy Fimodigo

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

Przed rozpoczęciem leczenia

- Leczenie produktem leczniczym Fimodigo nie jest zalecane u następujących pacjentów, chyba że przewidywane korzyści przewyższają u nich potencjalne zagrożenia:
 - Pacjentów z blokiem zatokowo-przedsionkowym, objawową bradykardią lub nawracającymi omdleniami w wywiadzie, istotnym wydłużeniem odstępu QT*, nagłym zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niewyrównanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym
 - Należy zasięgnąć porady kardiologa odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjentów podczas rozpoczynania leczenia; u tych pacjentów zaleca się wydłużenie obserwacji przynajmniej do następnego dnia
 - Pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, antagonistów kanału wapniowego zmniejszających częstość rytmu serca (np. werapamil lub diltiazem) lub inne substancje, które mogą spowalniać rytm serca (np. iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina)
 - Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady kardiologa odnośnie możliwości przejścia na terapię produktami leczniczymi, które nie spowalniają częstości rytmu serca
 - Jeśli odstawienie leków zwalniających częstość rytmu serca nie jest możliwe, należy zasięgnąć porady kardiologa odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjentów podczas rozpoczynania leczenia; zaleca się wydłużenie obserwacji przynajmniej do następnego dnia
- U dzieci i młodzieży należy ocenić fazę rozwoju w skali Tannera, zmierzyć wzrost i masę ciała oraz rozważyć ukończenie pełnego programu szczepień, zgodnie ze standardowym postępowaniem
- Upewnić się, że pacjenci nie przyjmują jednocześnie leków antyarytmicznych klasy Ia lub klasy III
- Przeprowadzić wstępne badanie elektrokardiograficzne (EKG) i wykonać pomiar ciśnienia tętniczego krwi
- Unikać jednoczesnego podawania leków przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub immunosupresyjnych ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych preparatów na układ immunologiczny. Z tego samego względu, należy starannie rozważyć decyzję o długotrwałym jednoczesnym leczeniu kortykosteroidami.
- Ocenить wyniki aktualnego (wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy) badania aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny
- Ocenить wyniki aktualnego (wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia) badania pełnej morfologii krwi
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym także nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów), że produkt leczniczy Fimodigo jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji
- Produkt leczniczy Fimodigo ma działanie teratogenne. Należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym (w tym także u nastoletnich dziewcząt) przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać wykonywanie testu ciążowego w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym także nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o poważnych zagrożeniach dla płodu, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Fimodigo
- Przekazać wszystkim pacjentkom, ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności unikania zajścia w ciążę i stosowania skutecznej antykoncepcji, zarówno podczas leczenia, jak i przez 2 miesiące po jego zakończeniu. Porady tej należy udzielić w oparciu o Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży
- Opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z ciężkim, aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia
- Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym przypadki brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego związanego z HPV. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego (w tym wykonanie rozmazu szyjkowego) oraz szczepienie przeciwko nowotworowi złośliwemu związanemu z HPV, zgodnie ze standardami postępowania
- Sprawdzić obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie oraz opóźnienie rozpoczęcia leczenia o 1 miesiąc w celu umożliwienia rozwinięcia się pełnego efektu działania szczepionki
- Wykonać badanie okulistyczne u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie lub cukrzycą
- Przeprowadzić konsultację dermatologiczną. Pacjent powinien być skierowany do dermatologa w przypadku zaobserwowania podejrzanych zmian, potencjalnie sugerujących raka podstawnokomórkowego lub inne nowotwory skóry (w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla)
- Przekazać pacjentom, ich rodzicom i opiekunom Przewodnik dla Pacjenta oraz Przewodnik dla Rodziców i Opiekunów

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

Algorytm postępowania podczas rozpoczynania leczenia

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

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

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

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

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

Monitorowanie przez minimum 6 godzin

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

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



NIE



TAK

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

- Czy w którymkolwiek momencie obserwacji wystąpił blok AV trzeciego stopnia?



NIE



TAK

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

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

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



NIE



TAK

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

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



NIE



TAK

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

- Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki leku jest zakończone

BP = ciśnienie krwi; EKG = elektrokardiogram; HR = częstość rytmu serca; QTc = odstęp QT skorygowany o częstość rytmu serca.

* W przypadku dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 10 lat) zatwierdzone dawkowanie produktu leczniczego Fimodigo to 0,25 mg raz na dobę u pacjentów ważących ≤ 40 kg i 0,5 mg raz na dobę u pacjentów ważących >40 kg.

Podczas leczenia

- Należy rozważyć wykonanie pełnego badania okulistycznego:
 - Po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w celu wczesnego wykrycia zaburzeń widzenia spowodowanych polekowym obrzękiem płamki żółtej
 - Podczas leczenia u pacjentów z cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie
- Zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia podczas leczenia i przez okres do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia:
 - Bezwzględnie przeprowadzić badania diagnostyczne u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi zapaleniu mózgu, zapaleniu opon mózgowych lub zapaleniu opon mózgowych i mózgu, i w przypadku rozpoznania rozpocząć odpowiednie leczenie
 - Podczas leczenia produktem leczniczym Fimodigo zgłaszano poważne, zagrażające życiu, a niekiedy śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane przez wirus opryszczki zwykłej (HSV) i VZV
 - Otrzymywano zgłoszenia przypadków kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (niekiedy śmiertelnych) po około 2-3 latach leczenia, jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznan
 - Zachować czujność względem objawów klinicznych lub wyników badania MRI mogących sugerować występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). W przypadku podejrzenia PML, leczenie produktem leczniczym Fimodigo należy wstrzymać aż do wykluczenia PML
 - Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii, jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznan
 - Wstrzymać leczenie podczas ciężkich infekcji
- Podczas leczenia okresowo sprawdzać morfologię krwi, w 3. miesiącu, a później przynajmniej raz na rok i przerwać leczenie, jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości $<0,2 \times 10^9/l^*$
- Zgłaszano pewną liczbę przypadków ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby
 - W sytuacji braku objawów klinicznych:
 - Kontrolować aktywność transaminaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu podczas leczenia, a następnie okresowo aż do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fimodigo
 - Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności górnej granicy normy (GGN) bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie, w tym oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (AP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby
 - Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i towarzyszy jej jakiegokolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Fimodigo.
- Należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby. Jeśli stężenia w surowicy powrócą do wartości prawidłowych (w tym w sytuacji odkrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby), leczenie produktem Fimodigo można wznowić po dokonaniu uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta*
- Podczas leczenia kobiety nie powinny zająć w ciążę. Należy przerwać leczenie, jeśli kobieta zajdzie w ciążę. Podawanie produktu leczniczego Fimodigo należy przerwać na 2 miesiące przed planowaną ciążą, biorąc pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby po przerwaniu leczenia. Należy wykonać badanie ultrasonograficzne i udzielić pacjentce porady medycznej dotyczącej szkodliwego wpływu produktu leczniczego Fimodigo na płód
- Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Testy ciążowe muszą być powtarzane w odpowiednich odstępach czasu
- Należy regularnie informować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców/przedstawicieli prawnych/opiekunów) o poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Fimodigo
- Należy zapewnić kobietom w wieku rozrodczym (w tym nastoletnim dziewczętom), ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom regularne poradnictwo prowadzone w oparciu o Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży. Aby pomóc określić wpływ ekspozycji na produkt leczniczy Fimodigo na ciężarne kobiety z SM, zaleca się, by lekarze zgłaszali dane ciężarnych pacjentek, które mogły być narażone na działanie produktu leczniczego Fimodigo w którymkolwiek momencie ciąży (począwszy od 8 tygodni poprzedzających ostatnią miesiączkę) zgodnie z wymaganiami obowiązującymi w Polsce do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z następujących danych kontaktowych: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. 22 49 21 301, fax: 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmy Vipfarm S.A. korzystając z następujących danych kontaktowych: Vipfarm S.A., ul. A i F. Radziwiłłów 9, 05-850 Ożarów Mazowiecki, tel. 22 647 91 99, e-mail: vipfarm@vipfarm.com.pl
- Zaleca się czujną obserwację pod kątem raka podstawonokórkowego i innych nowotworów skóry; należy wykonywać kontrolę skóry co 6-12 miesięcy i skierować pacjenta do dermatologa w przypadku wystąpienia podejrzanych zmian:
 - Należy przestrzec pacjentów przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry
 - Należy upewnić się, że pacjenci nie otrzymują jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA
- Produkt leczniczy Fimodigo ma działanie immunosupresyjne i może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaków (w tym ziarniniaka grzybiastego) i innych nowotworów złośliwych (zwłaszcza skóry) oraz ciężkich zakażeń oportunistycznych. Monitorowanie pacjentów powinno obejmować czujność zarówno względem nowotworów złośliwych skóry, jak i ziarniniaka grzybiastego. Należy ściśle monitorować pacjentów podczas leczenia, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna; należy zakończyć leczenie w przypadku podejrzenia ryzyka wystąpienia powyższych zaburzeń.
- Zgłaszano przypadki napadów drgawkowych, w tym stanu padaczkowego. Zaleca się czujną obserwację pod kątem napadów drgawkowych, zwłaszcza u pacjentów z chorobami współistniejącymi bądź występowaniem padaczki w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym
- Należy monitorować dzieci i młodzież pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji i lęku
- Należy corocznie dokonywać powtórnej oceny korzyści z leczenia produktem leczniczym Fimodigo względem ryzyka u każdego pacjenta, w szczególności u dzieci i młodzieży

Po przerwaniu leczenia

- Powtórzyć procedurę monitorowania jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:
 - Jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia
 - Ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia
 - Ponad 2 tygodnie po pierwszym miesiącu leczenia
- Zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia do 2 miesięcy po przerwaniu leczenia
- Zalecić pacjentom czujną obserwację pod kątem przedmiotowych objawów zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu oraz PML
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia ze względu na poważne zagrożenia dla płodu związane ze stosowaniem produktu leczniczego Fimodigo
- Doradzić kobietom przerwanie leczenia produktem leczniczym Fimodigo z powodu planowanej ciąży i poinformować je, że aktywność choroby może nawrócić
- Zaleca się zachowanie czujności względem możliwości wystąpienia ciężkiego nasilenia aktywności choroby po przerwaniu leczenia
 - W przypadku ciężkiego nasilenia aktywności choroby należy rozpocząć odpowiednie leczenie, zgodnie z wymaganiami

Podsumowanie zaleceń odnoszących się do dzieci i młodzieży

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

* U dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 10 lat) zatwierdzona dawka produktu leczniczego Fimodigo to 0,25 mg raz na dobę u pacjentów ważących ≤ 40 kg i 0,5 mg raz na dobę u pacjentów ważących > 40 kg.

Skrócona informacja o leku Fimodigo, 0,5 mg, kapsułki, twarde

Postać, skład: Kapsułka twarda. Każda kapsułka twarda zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodoru). Wskazania: Lek Fimodigo jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następstwach grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych: • Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego leczenia choroby co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu oczyszczania organizmu z produktu leczniczego, patrz ChPL), lub • Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprowadzenie w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadołinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. Dawkowanie: Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. U dorosłych, zalecana dawka leku Fimodigo to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych), zalecana dawka zależy od masy ciała: • Dzieci i młodzież o masie ciała ≤40 kg: jedna kapsułka 0,25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. • Dzieci i młodzież o masie ciała >40 kg: jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Dzieci i młodzież rozpoczynający leczenie od kapsulek 0,25 mg, a następnie osiągnący stabilną masę ciała powyżej 40 kg powinni przejść na leczenie kapsułkami 0,5 mg. Po zmianie dawki doubowej z 0,25 mg na 0,5 mg zaleca się powtórzenie takiego samego monitorowania po podaniu pierwszej dawki, jak w przypadku rozpoczęcia leczenia. Lek Fimodigo można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na: • jeden dzień lub dłuższy podczas pierwszych 2 tygodni leczenia; • ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia; • ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia. Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę. **Szczegółowe populiacje pacjentów:** Pacjenci w podeszłym wieku: Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując lek Fimodigo u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz ChPL). Zaburzenia czynności nerek: Lek Fimodigo nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w badaniach rejestracyjnych u pacjentów w stwardnieniu rozsianym. Na podstawie klinicznych badań farmakologii klinicznej nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego. Zaburzenia czynności wątroby: Lek Fimodigo nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie (patrz ChPL). Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Fimodigo u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Aktualne dane przedstawiono w ChPL. Przeciwwskazania: Zespół niedoboru odporności. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (w tym także osoby obecnie przyjmujące lek immunosupresyjny lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia). Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica). Aktywne złośliwe choroby nowotworowe. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udarem/przebiegiem atakami niedokrwieniem, zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca (wymagającym leczenia szpitalnego) lub niewydolnością serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy (patrz ChPL). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antarytmicznymi klasy Ia lub klasy III (patrz ChPL). Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitiz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem choroego węzła zatokowego, jeśli nie korzystają z rozrusznika serca (patrz ChPL). Pacjenci z wyjściowym odstępem QTc ≥500 msec (patrz ChPL). Podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz ChPL). Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **Srodki ostrożności/Ostrzeżenia:** Rozpoczęcie leczenia lekiem Fimodigo powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemijającego, samistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz ChPL). Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w ciągu godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w ciągu 6 godzin. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w kolejnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle słabnie w ciągu następnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca średnio wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Jednakże u pojedynczych pacjentów częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były zazwyczaj przemijające i przebiegały bezobjawowo; zwykle nie wymagały leczenia i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszenie częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu może ponownie przeciwdziałać przez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny. U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki leku Fimodigo. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie. Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradykardią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeśli podczas monitorowania po podaniu pierwszej dawki pacjent będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić pacjenta do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszego monitorowania, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki leku Fimodigo. Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest nadal poniżej wartości wyjściowej od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, lub jeśli odstęp QTc wynosi ≥500 msec, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużeniem monitorowaniem (co najmniej obserwacją pacjenta do następnego dnia). Po wznowieniu leczenia lekiem Fimodigo mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia lekiem Fimodigo. Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia leczenia. U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki inwersji zalkam T. Jeśli wystąpi inwersja zalkam T, lekarz powinien sprawdzić, czy nie towarzyszą jej przedmiotowe lub podmiotowe objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaleca się konsultację kardiologiczną. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca lek Fimodigo nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem zatokowo-przedsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii bądź nawracających omdleń lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc >470 msec (kobiety) lub >450 msec (mężczyźni)). Ponieważ znaczna bradykardia może być źle tolerowana przez pacjentów z zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym, lek Fimodigo nie powinien być stosowany u tych pacjentów (patrz ChPL). U tych pacjentów leczenie lekiem Fimodigo należy rozważać tylko, jeśli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli leczenie jest brane pod uwagę, przed jego rozpoczęciem należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta, podczas rozpoczynania leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia (patrz ChPL). Stosowanie leku Fimodigo nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyna, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków torsades de pointes u pacjentów z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie leczenia lekiem Fimodigo powoduje spowolnienie częstości akcji serca, lek Fimodigo nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami. Doświadczenie ze stosowaniem leku Fimodigo jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie lek beta-adrenolityczny, blokery kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna, digoksyna, środki hamujące aktywność cholinolizera lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia lekiem Fimodigo również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca, jednocześnie stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia lekiem Fimodigo u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje. U tych pacjentów leczenie lekiem Fimodigo należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia lekiem Fimodigo, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie lekami niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii lekiem Fimodigo. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki leku Fimodigo (patrz ChPL). **Odstęp QT:** W badaniu dotyczącym wpływu dawki 1,25 mg lub 2,5 mg fingolimodu w stanie stacjonarnym na odstęp QT, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QTc, z górną granicą 90% CI ≤13,0 ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QTc. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchylenia w QTc, bądź to bezwzględnych, bądź zmianą względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w stwardnieniu rozsianym, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych. Należy unikać stosowania leków, które mogą wydłużać odstęp QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT. **Działania immunosupresyjne:** Fingolimod ma działanie immunosupresyjne, które sprawia, że pacjenci są podatni na ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być śmiertelne oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W przypadku podejrzenia ryzyka, należy rozważyć zakończenie leczenia na podstawie oceny lekarza dokonywanej w każdym indywidualnym przypadku (patrz ChPL). **Zakażenia:** Główny efekt farmakodynamiczny leku Fimodigo polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych (patrz ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fimodigo, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3, a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów <0,2 x 10⁹/l, powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u pacjentów z całkowitą liczbą limfocytów <0,2 x 10⁹/l. Rozpoczęcie leczenia lekiem Fimodigo należy odrzucić u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Działanie leku Fimodigo na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (patrz ChPL). U pacjentów leczonych lekiem Fimodigo należy stosować skuteczne metody diagnostyczne i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Podczas oceny stanu pacjenta z podejrzeniem zakażenia, które może być ciężkie, należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń. Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią. Eliminacja fingolimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia może trwać do dwóch miesięcy, w związku z czym ostrożność względem wystąpienia objawów zakażenia należy zachować do końca tego okresu. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia. **Zakażenie wirusem herpes:** Po zastosowaniu produktu leczniczego Fimodigo w dowolnym momencie leczenia występowały poważne, zagrażające życiu, a czasami śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane wirusem opryszczki zwykłej oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Jeśli wystąpi zapalenie mózgu, zapalenie opon lub zapalenie opon i mózgu należy zakończyć podawanie produktu Fimodigo i zastosować leczenie odpowiednie dla danego zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fimodigo należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fimodigo u pacjentów bez przebiegu ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV, ang. varicella zoster virus). U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fimodigo. Aby umożliwić wdrożenie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie lekiem Fimodigo 1 miesiąc po szczepieniu. **Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych:** Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego), niekiedy śmiertelnego, występujące po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. bólem głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielospecjalną (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych). **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia:** Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywołanym przez wirus Johna Cunninghama (JCV), mogący powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab. Mimo, iż szacunkowe ryzyko wydaje się wzrastać wraz z narastającą w czasie ekspozycją na lek, dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany. Inne przypadki PML wystąpiły u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem i w takim przypadku związek z PML jest znany. PML może wystąpić wyłącznie przy obecności zakażenia JCV. Wykonując badania na obecność JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu limfopenii na dokładność badań na obecność przeciwciał przeciwko JCV u pacjentów leczonych fingolimodem. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy uzyskać wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonanego w ciągu ostatnich 3 miesięcy), dla późniejszego porównania. Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne przed wystąpieniem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML. MRI może być częścią wzmocnionego monitorowania u pacjentów uznanych za osoby podlegające zwiększonemu ryzyku PML. U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano przypadki bezobjawowej PML rozpoznanej na podstawie obrazu MRI i dodatniego wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA JCV. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykrycia PML. **Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego:** Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego zależnego od HPV było zgłaszane podczas leczenia fingolimodem w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące szczepienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, w tym wykonanie rozmazu szyjkowego, zgodnie ze standardami postępowania. **Objętki plamki:** Objętki plamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg, przy czym występował on głównie w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie plamki. Pacjenci z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą podlegają zwiększonemu ryzyku obrzęku plamki. Stosowanie leku Fimodigo nie było badane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania leku Fimodigo. Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia lekiem Fimodigo u pacjentów z obrzękiem plamki. Zaleca się przerwanie leczenia lekiem Fimodigo, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk plamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia lekiem Fimodigo po ustąpieniu obrzęku plamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta. **Uszkodzenie wątroby:** U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych lekiem Fimodigo zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). Zgłaszano także przypadki ostrej niewydolności wątroby wymagające przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotne uszkodzenie wątroby. Objawy uszkodzenia wątroby obejmujące znacznie zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w surowicy i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej występowały już po dziesięciu dniach od podania pierwszej dawki i były także zgłaszane po długotrwałym stosowaniu. W badaniach klinicznych u 8,0% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z 1,9% pacjentów z grupy placebo. Zwiększenie aktywności transaminaz stanowiące 5-krotnie GGN odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych pacjentów po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności transaminaz odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem. Stosowanie leku Fimodigo nie było badane u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów lek Fimodigo nie powinien być stosowany. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby aż do jego ustąpienia. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fimodigo należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia. W przypadku braku objawów klinicznych, jeśli aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotnie, ale nie przekracza 5-krotnie GGN bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby. Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotnie GGN lub co najmniej 3-krotnie GGN i towarzyszy jej jakiegokolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Fimodigo. Należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby. Jeśli stężenia w surowicy powródą do wartości prawidłowych (w tym w sytuacji odkrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby), leczenie produktem Fimodigo można wznowić po dokonaniu uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta. W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomą przyczyną, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy niezwłocznie skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny i przerwać leczenie, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby. Leczenia nie należy wznowiać o ile nie ustalono innej możliwej etiologii przedmiotowych i podmiotowych objawów uszkodzenia wątroby. Mimo braku danych świadczących o tym, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania leku Fimodigo, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Fimodigo u pacjentów ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie. **Wpływ na ciśnienie krwi:** Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu i u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia lekiem Fimodigo. W badaniach klinicznych z 5M u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Zwiększenie to po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% pacjentów stosujących fingolimod 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia lekiem Fimodigo. **Działania na układ oddechowy:** Podczas leczenia lekiem Fimodigo obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV1) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano począwszy od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując lek Fimodigo u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. **Zespół odwracalnej tylniej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome):** W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylniej encefalopatii (PRES). Do zgłaszanych objawów należały silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe.

Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwinnego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), leczenie lekiem Fimodigol należy przerwać. **Wcześniejse leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi:** Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Fimodigol u pacjentów zmieniających leczenie w terapii unomioidu, fumanaru dimetylu lub alantuzumabu na leczenie lekiem Fimodigol. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na lek Fimodigol należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fimodigol zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytotopenii). Leczenie lekiem Fimodigol może być na ogół rozpoczynamie bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glitrameru. U pacjentów leczonych fumanarem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fimodigol należy zachować odpowiedni okres oczyszczania organizmu z leku, w czasie którego wyniki badania krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia. Z uwagi na długi okres półtrwania natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Terapii unomioid jest również wolno usunąć z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klirens terfii unomioidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji terfii unomioidu, opisanego w charakterystyce tego leku lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub terfii unomioidu na leczenie lekiem Fimodigol. Alantuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczęcia leczenia lekiem Fimodigol po leczeniu alantuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego pacjenta. Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu. **Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi CYP450:** Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca (patrz ChPL). **Nowotwory złośliwe: Nowotwory złośliwe skóry:** U pacjentów otrzymujących lek Fimodigol zgłaszano występowanie raka podstawonokomórkowego (BCC) i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla. Zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczęcia leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, pacjenta należy skierować do lekarza dermatologa. Z uwagi na ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, pacjentów leczonych fingolimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA. **Chłoniaki:** W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki chłoniaka (patrz punkt 4.8). Zgłaszane przypadki miały niejednorodny charakter, w większości były to chłoniaki niezłazne, w tym chłoniak z komórek B i chłoniak z komórek T. Odnotnowano przypadki skórnego chłoniaka z komórek T (ziarninaki grzybiasty). Obserwowano także śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). U pacjentów z podejrzeniem chłoniaka należy zakończyć leczenie lekiem Fimodigol. **Kobiety w wieku rozrodczym:** Ze względu na ryzyko dla płodu lek Fimodigol jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia, kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego i muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz ChPL). **Ciąża:** Brak danych dotyczących wpływu fingolimodu na przebieg porodu. Fingolimod jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz ChPL). Leczenie fingolimodem należy przerwać 2 miesiące przed planowaną ciążą. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia, fi ngolimod należy odstawić. Należy udzielić pacjentce porady medycznej dotyczącej ryzyka wystąpienia szkodliwego wpływu na płód związanego z leczeniem oraz przeprowadzić badania ultrasonograficzne. **Karmienie piersią:** Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych fingolimodu u niemowląt karmionych piersią, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Fimodigol nie powinny karmić piersią. **Zmiany guzopodobne:** Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zmian guzopodobnych w przebiegu rzutu SM. W ciężkich rzutach należy wykonać badanie MRI, aby wykluczyć występowanie zmian guzopodobnych. Lekarz powinien w każdym przypadku rozważyć odstawienie produktu leczniczego Fimodigol, uwzględniając indywidualne korzyści i ryzyko związane z leczeniem. **Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) po zakończeniu leczenia fingolimodem:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Efekt ten był na ogół obserwowany w ciągu 12 tygodni po przerwaniu leczenia fingolimodem, ale zgłaszano go także w okresie do 24 tygodni po zakończeniu leczenia fingolimodem. Z tego względu wskazana jest ostrożność podczas przerywania leczenia fingolimodem. Jeśli zakończenie leczenia fingolimodem uznaje się za konieczne, należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu chorego, a pacjentów należy monitorować pod kątem istotnych objawów podmiotowych i przedmiotowych i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. **Przerwanie leczenia:** W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia lekiem Fimodigol, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu (patrz ChPL). U większości pacjentów liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz ChPL), chociaż pełna regeneracja może u niektórych pacjentów trwać znacznie dłużej. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia lekiem Fimodigol może spowodować działania addytywne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności. Należy również zachować ostrożność przy przerywaniu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia (patrz punkt „Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) powyżej”). W razie konieczności przerwania leczenia produktem Fimodigol, należy w tym czasie monitorować stan pacjentów pod kątem wystąpienia objawów właściwych dla efektu z odbicia. **Wpływ na wyniki badań serologicznych:** Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych lekiem Fimodigol. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów. **Dzieci i młodzieży:** Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest podobny, jak u pacjentów dorosłych i dlatego ostrzeżenia i środki ostrożności stosowane u pacjentów dorosłych mają zastosowanie również do dzieci i młodzieży. W szczególności należy wziąć pod uwagę następujące kwestie przepisując produkt leczniczy Fimodigol dzieciom i młodzieży: • Należy zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki (patrz ChPL). Takie same środki ostrożności, jak po podaniu pierwszej dawki są zalecane, gdy pacjenci zmieniają dawkę dobową z 0,25 mg na 0,5 mg. • W kontrolovanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych, lęku, obniżonego nastroju i depresji były zgłaszane z większą częstością u pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z pacjentami leczącymi interferonem beta-1a. Należy zachować ostrożność w tej podgrupie pacjentów. • U dzieci i młodzieży leczonych produktem Fimodigol notowano pojedyncze, łagodne wzrosty stężenia bilirubiny. • Zaleca się, by u dzieci i młodzieży ukończono wszystkie szczepienia zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fimodigol (patrz ChPL). • Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku 10-12 lat, o masie ciała poniżej 40 kg lub w stadium <2 w skali Tannera (patrz ChPL). Konieczne jest zachowanie ostrożności w tych podgrupach pacjentów ze względu na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną z badania klinicznego. • Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży nie są dostępne. Działania niepożądane: **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (występowanie $\geq 10\%$) podczas stosowania dawki 0,5 mg to ból głowy (24,5%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (15,2%), biegunka (12,6%), kaszel (12,3%), grypa (11,4%), zapalenie zatok (10,9%) i ból pleców (10,0%). Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i wynikające z doświadczenia po dopuszczeniu do obrotu pochodziły zarówno ze zgłoszeń spontanicznych jak i z danych literaturowych. Częstość ich występowania przedstawiono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do <1/10); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do <1/100); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1\ 000); bardzo rzadko (<1/10\ 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się nasileniem. Bardzo często: grypa, zapalenie zatok, ból głowy, kaszel, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginianowej (AST)]. Często: zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry, rak podstawonokomórkowy, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, migrena, niestrawność, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie, zmniejszenie masy ciała***, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi. Niezbyt często: zapalenie płuc, czerniak złośliwy****, małopłytkowość, obniżenie nastroju, obrzęk płamki, nudności****. Rzadko: chłoniak****, rak kolczystokomórkowy****, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)***. Bardzo rzadko: inwersja żałamka T****, mięsak Kaposiego****. Częstość nieznana: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)***, zakażenia kryptokokowe****, rak z komórek Merkla****, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna****, obrzęki obwodowe****, reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po rozpoczęciu leczenia****, ciężkie zaostření choroby po zakończeniu leczenia fingolimodem****, ostra niewydolność wątroby****, zmniejszenie liczby neutrofilii. * Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10\ 000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych. ** PML i zakażenia kryptokokowe, w tym przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu. *** Działania niepożądane leku pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa. **** Kategoria częstości i ocena ryzyka zostały ustalone na podstawie szacunkowej ekspozycji ponad 24\ 000 pacjentów na fingolimod w dawce 0,5 mg we wszystkich badaniach klinicznych. **Opis wybranych działań niepożądanych:** Zakażenia: W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym całkowita częstość zakażeń (65,1%) po podaniu dawki 0,5 mg była podobna jak po podaniu placebo. Jednak u pacjentów leczonych lekiem Fimodigol częściej występowały zakażenia dolnych dróg oddechowych, głównie zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc oraz w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami. Donoszono o występowaniu przypadków rozsianych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, np. wirusami (np. wirusem opsy wietrznej i półpaśca [VZV], wirusem JC [Johna Cunninghama], wywołującym postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, wirusem opryszczki pospolitej [HSV]), grzybami (np. kryptokokami, w tym kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych) lub bakteriami (np. atypowymi mykobakteriami), z których część była śmiertelna. Obrzęk płamki: W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym obrzęk płamki występował u 0,5% pacjentów leczonych zalecanymi dawkami 0,5 mg oraz u 1,1% pacjentów leczonych większą dawką 1,25 mg. Większość tych przypadków miała miejsce w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy pacjenci zgłaszali takie objawy jak niestrawność widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych pacjentów obrzęk płamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk płamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia lekiem Fimodigol. Nie oceniano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia. Częstość występowania obrzęku płamki jest zwiększona u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (17% u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka w porównaniu do 0,6% bez takiego wywiadu). Stosowanie leku Fimodigol u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i kurczak, chorobą związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki nie było badane. W badaniach klinicznych dotyczących przeszczepów nerek, do których włączono pacjentów z kurczak, leczenie fingolimodem w dawce 2,5 mg i 5 mg spowodowało 2-krotne zwiększenie częstości występowania obrzęku płamki. Bradykardia: Rozpoczęcie leczenia lekiem Fimodigol powoduje zmniejszającą się częstość akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwowano w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia i oznaczało ono zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 12-13 uderzeń na minutę po podaniu leku Fimodigol 0,5 mg. U pacjentów stosujących lek Fimodigol 0,5 mg częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w ciągu miesiąca przewlekłego leczenia. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych pacjentów występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i (lub) kołatanie serca, które ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia (patrz ChPL). W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym wykryto blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w EKG) po rozpoczęciu leczenia u 4,7% pacjentów przyjmujących fingolimod 0,5 mg, u 2,8% pacjentów przyjmujących domięśniowo interferon beta-1a oraz u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia wykryto u mniej niż 0,2% pacjentów stosujących lek Fimodigol 0,5 mg. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemieszającego, samoistnego ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas szesnagodziennej obserwacji pacjenta od podania pierwszej dawki leku Fimodigol. Stan pacjentów samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu były zazwyczaj przemieszające, bezobjawowe i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo, iż większość pacjentów nie wymagała interwencji medycznej, jeden pacjent leczony lekiem Fimodigol 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano pojedyncze zdarzenia występujące z opóźnieniem w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, w tym przemieszającą asystolię i zgon z niewyjaśnionej przyczyny. Ocena tych przypadków do była utrudniona z powodu jednoczesnego przyjmowania innych leków i (lub) choroby współistniejącej. Związek tych zdarzeń z lekiem Fimodigol jest niepewny. Ciśnienie krwi: W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym leczenie lekiem Fimodigol 0,5 mg było związane ze średnim zwiększeniem o około 3 mmHg skurczowego ciśnienia krwi oraz o około 1 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowanym około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Wzrost ten utrzymywał się w miarę kontynuowania terapii. Nadciśnienie zgłaszano u 6,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia leku Fimodigol. Czynność wątroby: U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych lekiem Fimodigol zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym u 8,0% oraz 1,8% pacjentów leczonych lekiem Fimodigol 0,5 mg wystąpiło bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi odpowiednio o $\leq 3\times$ GGN (górną granicę normy) i $\geq 5\times$ GGN. U niektórych pacjentów ponowne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych miało miejsce po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z lekiem. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy powróciła do normy w ciągu około 2 miesięcy po odstawieniu leku Fimodigol. U niewielkiej liczby pacjentów (N=10 przy dawce 1,25 mg, N=2 przy dawce 0,5 mg) ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) $\geq 5\times$ GGN, którzy kontynuowali leczenie lekiem Fimodigol, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach. Zaburzenia układu nerwowego: W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 lub 5,0 mg), w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM, ang. acute disseminated encephalomyelitis). Zaburzenia naczyniowe: Rzadkie przypadki zrostowej choroby tętnic obwodowych występowały u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 mg). Układ oddechowy: Podczas leczenia lekiem Fimodigol, począwszy od 1. miesiąca obserwowano nieznaczną, zależną od dawki zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej (FEV1, ang. forced expiratory volume) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DlCO, ang. diffusion capacity for carbon monoxide), które następnie ulegały stabilizacji. W 24. miesiącu procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV1 względem wartości wyjściowych wynosiło 0,5 mg oraz 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zatarła się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DlCO w miesiącu 24. wyniosło 3,3% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 2,7% dla placebo. Chłoniaki: Obserwowano przypadki różnych typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). Częstość występowania chłoniaków niezłaznych (z komórek B i T) po zastosowaniu leku Fimodigol była większa w badaniach klinicznych niż spodziewana w populacji ogólnej. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano także pewne przypadki chłoniaków z komórek T. Zespół hemofagocytyarny: U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytyarnego zakażonego zgonem w przebiegu zakażeń. Zespół hemofagocytyarny to rzadka choroba, opisywana w związku z zakażeniami oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi. Dzieci i młodzieży: W kontrolovanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży (patrz ChPL) profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do mniej niż 18 lat) otrzymujących fingolimod w dawce 0,25 mg lub 0,5 mg na dobie był na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów dorosłych. W badaniu tym jednak obserwowano więcej zaburzeń neurologicznych i psychicznych. Należy zachować ostrożność w tej podgrupie pacjentów z uwagi na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną z badania klinicznego. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych zgłaszano u 5,6% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wiadomo, że w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym depresja i lęk występują z większą częstością. Depresję i lęk zgłaszano także u dzieci i młodzieży leczonych fingolimodem. U pacjentów stosujących fingolimod odnotowano łagodne, pojedyncze przypadki zwiększonego stężenia bilirubiny. Zgłaszanie podejrzanym działań niepożądanych: Po dopuszczeniu leku do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłoszenia: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr: 26503. Lek wydawany na receptę (Rpz). Podmiot odpowiedzialny: Vipha rm S.A. ul. A. I. F. Radziwiłłów 9, 05-850 Ożarów Mazowiecki. Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego). Pełna informacja o leku jest dostępna w: Vipha rm S.A. ul. A. I. F. Radziwiłłów 9, 05-850 Ożarów Mazowiecki tel.: (+4822) 679 5135 fax: (+4822) 678 92 87 e-mail: vipha rm@vipha rm.com.pl.

Informacja o kategorii dostępności i cenie hurtowej brutto dla produktu leczniczego Fimodigol, 0,5 mg, kapsułki twarde:.....