

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гаксеним 0.5 mg твърди капсули
Gaxenim 0.5 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа финголимод хидрохлорид (fingolimod hydrochloride), съответстващ на 0,5 mg финголимод (fingolimod).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсула 15,9 mm с жълто капаче и бяло непрозрачно тяло; с надпис, отпечатан с черно мастило "FD 0.5 mg" върху капачето.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Гаксеним е показан като самостоятелна терапия, модифицираща хода на болестта при високоактивна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, при следните групи възрастни пациенти и педиатрични пациенти на възраст 10 години и по-големи:

- Пациенти с висока активност на болестта, въпреки проведения пълен и адекватен курс на лечение с поне едно модифициращо хода на болестта терапевтично средство (за изключенията и информация за периодите на медикаментозно очистване (washout) вижте точки 4.4 и 5.1).
- или
- Пациенти с бързо развиваща се, тежка пристъпно-ремитентна множествена склероза, дефинирана като 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече мозъчни гадолин-фиксиращи лезии на ЯМР, или значително увеличение на T2 лезиите, в сравнение с последния, неотдавна направен, ЯМР.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и следи от лекар с опит в терапията на множествена склероза.

Дозировка

При възрастни пациенти препоръчителната доза финголимод е една капсула от 0.5 mg веднъж дневно перорално веднъж дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220327
Разрешение №	69093 / 12-06-2025
VG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



При педиатрични пациенти (на възраст 10 години и по-големи) препоръчителната доза зависи от теглото:

- Педиатрични пациенти с тегло ≤ 40 kg: една капсула от 0.25 mg, приета перорално веднъж дневно.
- Педиатрични пациенти с тегло > 40 kg: една капсула от 0.5 mg, приета перорално веднъж дневно.

Твърдите капсули от 0,5 mg не са подходящи за педиатрични пациенти с тегло ≤ 40 kg. Други лекарствени продукти, съдържащи финголимод, се предлагат в по-ниска концентрация (като 0,25 mg капсули).

Педиатричните пациенти, които започнат лечението с капсули от 0,25 mg и впоследствие достигнат постоянно тегло над 40 kg трябва да преминат към лечение с капсули от 0.5 mg.

При преминаване от 0.25 mg дневна доза към 0.5 mg дневна доза, се препоръчва да се повтори същото проследяване след прилагане на първата доза, както при започване на лечението.

Препоръчва се същото проследяване след прилагане на първата доза, както при започване на лечението, при прекъсването му за:

- 1 ден или повече през първите 2 седмици от лечението.
- повече от 7 дни през 3-тата или 4-тата седмица от лечението.
- повече от 2 седмици след един месец от лечението.

Ако лечението е било прекъснато за по-кратък период от описания по-горе, то трябва да продължи с приема на следващата доза, така както е предписано (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Гаксеним трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст 65 години и повече поради недостатъчните данни относно безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

В хода на пилотните проучвания при пациенти с множествена склероза финголимод не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Базирайки се на клиничните фармакологични проучвания, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Гаксеним не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) (вж. точка 4.3). Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, е необходимо повишено внимание при започване на лечение при такива пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на финголимод при деца на възраст под 10 години все още не са установени. Липсват данни. Има много ограничени данни при деца на възраст 10-17 години (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Начин на приложение



Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Гаксеним може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Капсулите трябва да се гълтат винаги цели, без да се отварят.

4.3. Противопоказания

- Имунodefицитен синдром.
- Пациенти с повишен риск от развитие на опортюнистични инфекции, включително имунокомпрометирани пациенти (такива, които в момента провеждат имуносупресивна терапия и такива с имуносупресия от предхождащи терапии).
- Подозирана или потвърдена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.4).
- Тежки активни инфекции, активни хронични инфекции (хепатит, туберкулоза).
- Активни злокачествени заболявания.
- Тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).
- Пациенти с миокарден инфаркт (МИ) през последните 6 месеца, нестабилна стенокардия, инсульт/транзиторни исхемични атаки (ТИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изискваща незабавно лечение) или сърдечна недостатъчност клас III/IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association - NYHA) (вж. точка 4.4).
- Пациенти с тежки сърдечни аритмии, изискващи антиаритмично лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia или клас III (вж. точка 4.4).
- Пациенти с атриовентрикуларен (AV) блок втора степен тип Mobitz 2 или AV блок трета степен, или със синдром на болния синусов възел, ако не носят пейсмейкър (вж. точка 4.4).
- Пациенти с QTc интервал ≥ 500 msec на изходното ниво (вж. точка 4.4).
- По време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Брадиаритмия

Започването на лечение води до преходно намаляване на сърдечната честота и може да е свързано със забавено провеждане в атриовентрикуларния възел, включително до появата на изолирани случаи на преходен, спонтанно преминаващ пълен AV блок (вж. точки 4.8 и 5.1).

След прилагане на първата доза, понижаването на сърдечната честота започва в рамките на един час и е най-силно изразено в рамките на 6 часа. Този ефект от прилаганата доза се задържа и през следващите дни, въпреки че обикновено е по-слабо изразен, и обикновено намалява през следващите седмици. При продължаване на приложението, средната стойност на сърдечната честота се връща до изходната в рамките на един месец. Въпреки това, при отделни пациенти е възможно сърдечната честота да не се върне до изходните стойности до края на първия месец. Проводните нарушения обикновено са преходни и асимптоматични. Обикновено не изискват лечение и преминават в рамките на първите 24 часа на терапията.



се налага, понижаването на сърдечната честота, предизвикано от финголимод, може да бъде неутрализирано чрез парентерално приложение на атропин или изопреналин.

На всички пациенти трябва да се направи ЕКГ и да се измери кръвното налягане преди прилагане на първата доза Гаксеним и 6 часа след това. Всички пациенти трябва да бъдат проследени в продължение на 6 часа, за признаци и симптоми на брадикардия, чрез ежечасно измерване на пулса и кръвното налягане. Препоръчва се продължителен (в реално време) ЕКГ мониторинг по време на този 6-часов период на проследяване.

Същите предпазни мерки, както при приложение на първата доза, се препоръчват при преминаване на пациентите от лечение с 0.25 mg дневна доза към 0.5 mg дневна доза.

Ако след приема на дозата възникнат симптоми на брадиаритмия, трябва да се предприемат съответните клинични мерки, а проследяването да бъде продължено до изчезване на симптомите. Трябва да се назначи проследяване през цялата нощ, в медицинско заведение, ако при пациент се наложи фармакологична интервенция по време на проследяването след прилагане на първата доза и трябва да се проведе повторно същото проследяване след прилагане на втората доза Гаксеним.

Ако сърдечната честота на 6-ия час е достигнала най-ниската стойност, след прилагане на първата доза (което предполага, че максималният фармакодинамичен ефект върху сърцето все още не се е проявил), проследяването трябва да бъде удължено най-малко с 2 часа и докато сърдечната честота не започне отново да се повишава. Освен това, ако след 6 часа сърдечната честота е <45 удара в минута при възрастни пациенти, <55 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст 12 години и повече или <60 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст от 10 до под 12 години, или ЕКГ-то показва новопоявил се AV блок втора или по-висока степен, или QTc интервал ≥ 500 msec, проследяването трябва да бъде удължено (най-малко и през нощта), до изчезване на находката. Появата, по което и да е време, на AV блок трета степен, също трябва да води до удължаване на проследяването (най-малко за през нощта).

Ефектите върху сърдечната честота и атриовентрикуларната проводимост, могат да се появят отново при подновяване на лечението с финголимод, като зависят от продължителността на прекъсването и времето от началото на лечението. Препоръчва се същото проследяване, както при започване на лечението, при прекъсването му (вж. точка 4.2).

Съобщават се много редки случаи на инверсия на Т-вълната при възрастни пациенти, лекувани с финголимод. В случай на инверсия на Т-вълната, предписващият лекар трябва да се увери, че липсват признаци или симптоми на миокардна исхемия. Ако се подозира наличие на миокардна исхемия, се препоръчва да се потърси консултация с кардиолог.

Поради риска от сериозни ритъмни нарушения или значима брадикардия, Гаксеним не трябва да се използва при пациенти със сино-атриален сърдечен блок, анамнеза за симптоматична брадикардия, повтарящ се синкоп или сърдечен арест, или при пациенти със значително удължаване на QT (QTc > 470 msec [възрастни пациенти от женски пол], QTc > 460 msec [педиатрични пациенти от женски пол] или > 450 msec [възрастни и педиатрични пациенти от мъжки пол]), пациенти с неконтролирана хипертония или тежка сънна апнея (вж. също точка 4.3). При такива пациенти, лечение с Гаксеним може да се има предвид само, ако ползи превъзхождат потенциалните рискове и трябва да се потърси консултация с кардиолог.



преди започване на лечението, за да се определи най-подходящия режим на проследяване. Препоръчва се поне разширено проследяване през нощта, при започване на лечението (вж. също точка 4.5).

Финголимод не е проучван при пациенти с аритмия, изискваща лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол). Антиаритмичните лекарствени продукти клас Ia и клас III се свързват с предизвикването на "torsades de pointes" при пациенти с брадикардия (вж. точка 4.3).

Опитът с Гаксеним е ограничен при пациенти, при които едновременно се провежда терапия с бета блокери, понижаващи сърдечната честота блокери на калциевите канали (като верапамил или дилтиазем) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (напр. ивабрадин, дигоксин, антихолинестеразни средства или пилокарпин). Тъй като започването на лечение с финголимод е свързано също и с понижаване на сърдечната честота (вж. също точка 4.8 "Брадиаритмия"), едновременното приложение на тези вещества, по време на започване на лечението, може да бъде свързано с тежка брадикардия и сърдечен блок. Поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота, не трябва да се започва лечение с Гаксеним при пациенти, които се лекуват с тези вещества по същото време (вж. също точка 4.5). При такива пациенти, лечение с Гаксеним може да се обсъди, само ако очакваните ползи превишават потенциалните рискове. Ако се обмисля започване на лечение с Гаксеним, трябва да се потърси консултация с кардиолог, във връзка с преминаването към други, не-понижаващи сърдечната честота лекарствени продукти, преди започване на лечението. Ако понижаващото сърдечната честота лечение не може да бъде спряно, трябва да се потърси консултация с кардиолог, за да се определи най-подходящия режим на проследяване след първата доза, като се препоръчва разширено проследяване, най-малко през нощта (вж. също точка 4.5).

QT интервал

В проучване за продължителността на QT интервала в стационарно състояние при дози на финголимод от 1,25 или 2,5 mg и все още наличен негативен хронотропен ефект на финголимод, лечението с финголимод води до удължаване на QTc интервала като горна граница на 90% CI ≤ 13.0 ms. Няма зависимост между дозата и продължителността на експозицията на финголимод и удължаването на QTc интервала. Няма данни за повишаване на честотата на случаите на удължаване на QTc интервала, абсолютно или спрямо изходните стойности, свързано с терапията с финголимод.

Клиничната значимост на тази находка е неизвестна. В проучванията при пациенти с множествена склероза не са наблюдавани клинично значими ефекти по отношение на удължаването на QTc интервала, но и пациенти със съществуващ риск от удължаване на QTc интервала не са включвани в клиничните проучвания.

Лекарствените продукти, които могат да доведат до удължаване QTc интервала е най-добре да се избягват при пациенти със съответните рискови фактори, като например хипокалиемия или вродено удължаване на QT интервала.

Имуносупресивни ефекти



Финголимод има имunosупресивен ефект, който предразполага пациентите към риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции, които могат да имат летален изход, и повишава риска от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено такива на кожата. Лекарите трябва да проследяват внимателно своите пациенти, особено тези със съпътстващи заболявания или известни рискови фактори, като например предшестваща имunosупресивна терапия. Ако се подозира наличието на такъв риск, лекарят трябва да обмисли преустановяване на лечението при отделните случаи (вж. също точка 4.4 „Инфекции“ и „Кожни злокачествени заболявания“ и точка 4.8 „Лимфоми“).

Инфекции

Ключов фармакодинамичен ефект на финголимод е дозозависимото намаляване на броя на периферните лимфоцити, които достигат до 20-30% от изходните си нива. Този ефект се дължи на обратима секвестрация на лимфоцити в лимфоидната тъкан (вж. точка 5.1).

Преди да се започне лечение с Гаксеним трябва да бъде предоставено неотдавна направено изследване на пълната кръвна картина (ПКК) (т.е. в рамките на последните 6 месеца или след спиране на предшестваща терапия). Препоръчва се също така ПКК да се изследва периодично по време на лечението, на 3-ия месец и поне веднъж годишно след това, и при поява на признаци на инфекция. Ако се установи абсолютен лимфоцитен брой $<0.2 \times 10^9/l$, лечението трябва да се преустанови до подобряване на лимфоцитния брой, тъй като по време на клиничните изпитвания лечението с финголимод е било спирано при пациенти с абсолютен лимфоцитен брой $<0.2 \times 10^9/l$.

Започването на лечение с Гаксеним трябва да бъде отложено при пациенти с тежка активна инфекция до нейното отшумяване.

Ефектите на Гаксеним върху имунната система могат да повишат риска от възникване на инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. точка 4.8). Необходимо е прилагането на ефективни диагностични и терапевтични стратегии при пациентите със симптоми на инфекция по време на лечението. Когато се оценява пациент, при който се подозира инфекция, която може да е сериозна, трябва да се има предвид консултация с лекар с опит в лечението на инфекции. По време на лечението, пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно на своя лекар за появата на симптоми на инфекция.

При развитие на сериозна инфекция, трябва да се обмисли спиране на Гаксеним и да се направи преоценка на съотношението полза-риск преди възобновяване на терапията.

Елиминирането на финголимод след спиране на терапията може да продължи до два месеца, затова и през този период трябва да се продължи наблюдението за поява на инфекция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за появата на симптоми на инфекция до 2 месеца след спиране на финголимод.

Херпес-вирусна инфекция

Сериозни, животозастрашаващи и понякога фатални случаи на енцефалит, менингоенцефалит, причинени от херпес симплекс вирус или варицела зостер вирус, са възникнали по всяко време в хода на лечението с финголимод. Ако възникнат херпесни



енцефалит, менингит или менингоенцефалит, лечението с Гаксеним трябва да се преустанови и да се назначи подходящо лечение за съответната инфекция.

Преди започване на лечение с Гаксеним е необходимо да се оцени имунитета на пациентите срещу варицела (лещенка). При пациенти, при които липсва потвърдена от медицински специалист анамнеза за прекарана варицела или документация за проведен пълен курс на ваксинация с ваксина срещу варицела, се препоръчва да се изследва наличието на антитела срещу варицела зостер вирус (VZV), преди започване на терапията с финголимод. При пациентите без антитела, се препоръчва провеждане на пълен курс на ваксинация с ваксина срещу варицела, преди да се започне лечение с Гаксеним (вж. точка 4.8). Започването на лечението с финголимод трябва да се отложи с 1 месец, за да се получи пълен ефект от ваксинацията.

Криптококов менингит

Съобщават се случаи на криптококов менингит (гъбична инфекция), понякога с летален изход, по време на постмаркетинговия период след приблизително 2-3 години лечение, въпреки че точна връзка с продължителността на лечението не е известна (вж. точка 4.8). При пациентите със симптоми и признаци съответстващи на криптококов менингит (напр. главоболие, съпроводено от промени в съзнанието, като обърканост, халюцинации и/или личностни промени) трябва да бъде проведена внимателна диагностична оценка. При диагностициране на криптококов менингит, лечението с финголимод трябва да се преустанови и да се започне съответна терапия. Трябва да се проведе мултидисциплинарна консултация (напр. със специалист по инфекциозни заболявания), ако подновяването на лечението с финголимод е основателно.

Прогресивна многоогнищна левкоенцефалопатия

Съобщават се за случаи на ПМЛ по време на лечение с финголимод, след разрешението за употреба (вж. точка 4.8). ПМЛ е опортюнистична инфекция, причинявана от вируса на Джон Кънингам (John Cunningham virus, JCV), която може да бъде с летален изход или да доведе до тежка инвалидност. По-голяма част от случаите на ПМЛ са възникнали след 2 или повече години лечение с финголимод. В допълнение към продължителността на експозиция на финголимод, други потенциални рискови фактори за ПМЛ включват предходна терапия с имunosупресори или имуномодулатори и/или тежка лимфопения ($<0,5 \times 10^9/l$). Пациентите с повишен риск трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на ПМЛ. ПМЛ може да възникне само при наличие на инфекция с JCV. Ако се предприеме изследване за JCV, трябва да се има предвид, че влиянието на лимфопенията върху точността на изследването за анти-JCV антитела не е проучено при пациенти, лекувани с финголимод. Негативният тест за анти-JCV антитела не изключва възможността за последваща инфекция с JCV. Преди да се започне лечение с финголимод е необходим изходен ЯМР (обикновено в рамките на 3 месеца) като референция. По време на рутинните проследяващи ЯМР изследвания (в съответствие с националните и местните препоръки) лекарите трябва да внимават за поява на лезии, предполагащи наличие на ПМЛ. С ЯМР може да се установят явни находки преди наличието на клинични признаци или симптоми. Ежегодното провеждане на ЯМР може да се счита като част от повишената бдителност, особено при пациенти с повишен риск за развитие на ПМЛ. Съобщава се за случаи на асимтоматична ПМЛ въз основа на находки от ЯМР и наличие на ДНК от JCV в гръбначно-мозъчната течност при пациенти, лекувани с финголимод. Ако се подозира ПМЛ, трябва незабавно да се направи ЯМР с диагностична цел, а лечението с финголимод трябва временно да се спре, докато не се изключи ПМЛ. Ако ПМЛ се потвърди, лечението с финголимод трябва да се преустанови окончателно (вж. също точка 4.3).



Съобщава се за възпалителен синдром при имунно възстановяване (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) при пациенти, лекувани с рецепторни модулатори на сфингозин 1-фосфат (С1Ф), включително финголимод, които са развили ПМЛ и впоследствие са преустановили лечението. IRIS се проявява като клиничен спад в състоянието на пациента, който може да бъде бърз и може да доведе до сериозни неврологични усложнения или смърт, и често е свързан с характерни промени в ЯМР. Времето до възникване на IRIS при пациенти с ПМЛ обикновено е от седмици до месеци след преустановяване на приема на модулатора на С1Ф рецептора. Трябва да се предприеме проследяване за развитие на IRIS и подходящо лечение на свързаното с него възпаление.

Човешки папилома вирус инфекция

По време на постмаркетинговия период се съобщават случаи на инфекция с човешки папилома вирус (HPV), включително папиломи, дисплазия, брадавици и рак, свързан с HPV, при лечение с финголимод (вж. точка 4.8). Поради имunosупресивните свойства на финголимод трябва да се обмисли имунизация срещу HPV преди започване на лечението с финголимод, като се следват препоръките за имунизация. Препоръчва се скрининг за злокачествени заболявания, включително цитонамазка (РАР тест), съгласно стандартната практика.

Макулен едем

При 0,5% от пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg се съобщава за макулен едем с или без зрителни нарушения, развиващ се предимно през първите 3-4 месеца от лечението (вж. точка 4.8). Поради тази причина, на 3-4 месец след започване на лечението се препоръчва провеждането на офталмологичен преглед. Ако пациентите съобщят за някакви зрителни нарушения по всяко време на лечението, трябва да бъде проведено изследване на фундуса, включително и макулата.

Пациентите с анамнеза за увеит и пациентите със захарен диабет са с повишен риск от развитие на макулен едем (вж. точка 4.8). Финголимод не е проучван при пациенти с множествена склероза и съпътстващ захарен диабет. Препоръчва се при пациентите с множествена склероза и захарен диабет или анамнеза за увеит да бъде провеждан очен преглед преди започване на лечението, след което да бъдат проследявани по време на лечението.

Продължаването на лечението при пациенти с макулен едем не е проучвано. Препоръчва се спиране на Гаксеним при развитие на макулен едем. Решението дали да се възобнови терапията след обратно развитие на макулния едем трябва да бъде взето като се имат предвид потенциалните ползи и рискове при отделните пациенти.

Чернодробно увреждане

Съобщава се за повишение на чернодробните ензими, особено на аланин аминотрансминазата (АЛАТ), но също и на гама глутамилтрансферазата (ГГТ) и на аспартат трансминазата (АСАТ) при пациенти с множествена склероза, провеждащи лечение с финголимод. Съобщава се също за няколко случая на остра чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация, и клинично значимо чернодробно увреждане. Признаци на чернодробно увреждане, включително значително повишение на серумните нива на чернодробните ензими и повишен общ билирубин, са настъпили в рамките на десет дни след прием на първата доза и докладвани също така и след продължителна употреба. В клиничните изпитвания при 8,0%



възрастните пациенти на лечение с финголимод 0.5 mg е наблюдавано повишаване на АЛАТ 3 и повече пъти над горна граница на нормата (ГГН) спрямо 1.9% от пациентите на лечение с плацебо. Повишаване 5-пъти над ГГН възниква при 1.8% от пациентите на финголимод и при 0.9% от пациентите на плацебо. По време на клиничните изпитвания финголимод е бил спиран при повишение на чернодробните трансаминази над 5 пъти ГГН. При подновяване на лечението при част от пациентите отново е наблюдавано повишаване на трансаминазите, което доказва наличието на причинно-следствена връзка с приема на финголимод. При клинични проучвания, е наблюдавано повишаване на трансаминазите по всяко време в хода на лечението, въпреки че най-често е наблюдавано през първите 12 месеца. Серумните нива на трансаминазите се връщат до нормалните стойности приблизително 2 месеца след спиране на лечението с финголимод.

Финголимод не е проучван при пациенти с тежко предшестващо чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и не трябва да се прилага при такива пациенти (вж. точка 4.3).

Поради имunosупресивните свойства на финголимод започването на лечението трябва да бъде отложено при пациенти с активна хепатит вирусна инфекция.

Преди да се започне лечение трябва да се предоставят направени неотдавна (т.е. в рамките на последните 6 месеца) изследвания на трансаминазите и билирубина. При липса на клинични симптоми, нивата на чернодробните трансаминази и серумния билирубин трябва да се проследят на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12-ти месец от лечението и периодически след това до 2 месеца след преустановяване на лечението с Гаксеним. При липса на клинични симптоми, ако чернодробните трансаминази са над 3 пъти, но по-малко от 5 пъти ГГН, без повишение на серумния билирубин, трябва да се назначи по-често проследяване, включително на серумния билирубин и алкалната фосфатаза (АФ), за да се установи дали настъпват допълнителни повишения, и да се разбере дали има алтернативна етиология на чернодробната дисфункция. Ако чернодробните трансаминази са поне 5 пъти ГГН или поне 3 пъти ГГН, свързани с някакво повишение на серумния билирубин, лечението с Гаксеним трябва да се преустанови. Проследяването на черния дроб трябва да продължи. Ако серумните нива се нормализират (включително, ако се открие алтернативна причина за чернодробната дисфункция), лечението с Гаксеним може да се възобнови въз основа на внимателна оценка на съотношението полза-риск за пациента.

При пациенти, при които се наблюдават симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция като необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия или жълтеница и/или потъмняване на урината, трябва незабавно да бъдат изследвани чернодробните ензими и билирубин, и да бъде спряно лечението, ако се потвърди значимо чернодробно увреждане. Лечението не трябва да се подновява, освен ако не се установи правдоподобна алтернативна етиология за признаците и симптомите на чернодробното увреждане.

Въпреки че липсват данни, които да доказват, че по време на приема на Гаксеним при пациентите с предшестващо чернодробно заболяване е по-вероятно да бъдат наблюдавани повишени стойности на чернодробните функционални тестове, е необходимо повишено внимание при употребата на Гаксеним при пациенти с анамнеза за предшестващо значимо чернодробно заболяване.

Ефекти върху кръвното налягане



Пациентите с хипертония, не повлияваща се от приема на лекарствени средства са били изключени от предмаркетинговите клинични изпитвания, поради което е необходимо специално внимание при лечение с Гаксеним на пациенти с неконтролирана хипертония.

По време на клиничните изпитвания за МС при пациентите на лечение с финголимод 0.5 mg е наблюдавано повишаване приблизително с 3 mmHg на систолното кръвно налягане и приблизително с 1 mmHg на диастолното кръвно налягане, отчетено за първи път приблизително 1 месец след започване на лечението и персистиращо при продължаване на лечението. В хода на две-годишно плацебо-контролирано проучване при 6.5% от пациентите на лечение с финголимод 0.5 mg се съобщава за хипертония като нежелана реакция и при 3.3% от пациентите на плацебо. Следователно, кръвното налягане трябва да бъде редовно проследявано по време на лечението.

Ефекти върху дихателната система

На 1-ия месец от започването на лечение с финголимод се наблюдава минимално, дозозависимо намаляване на стойностите на форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1) и дифузионния капацитет за въглероден окис (DLCO), което се задържа и впоследствие. Гаксеним трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко заболяване на дихателната система, белодробна фиброза и хронична обструктивна белодробна болест (вж. точка 4.8).

Синдром на обратима задна енцефалопатия

В клиничните изпитвания и постмаркетинговия период се съобщават редки случаи на синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ) при доза от 0.5 mg (вж. точка 4.8). Симптомите включват внезапна поява на силно главоболие, гадене, повръщане, нарушение на съзнанието, зрителни нарушения и гърчове. Симптомите на СОЗЕ обикновено са обратими, но могат да се развият до исхемичен инсулт или мозъчен кръвоизлив. Забавянето на диагнозата и лечението могат да доведат до трайни неврологични последици. Ако се подозира СОЗЕ, приемът на Гаксеним трябва да се преустанови.

Предшестващо лечение с имunosупресивни или имуномодулиращи терапии

Не са провеждани изпитвания, които да оценят ефикасността и безопасността на финголимод при преминаване на пациентите от терифлуномид, диметил фумарат или алемтузумаб към лечение с финголимод. При преминаване на пациентите от лечение с друга модифицираща болестта терапия към лечение с Гаксеним, трябва да се има предвид какъв е полуживотът на елиминиране и начинът на действие на другата терапия, за да се избегнат адитивни имунни ефекти и същевременно да се минимизира риска от рецидив на заболяването. Препоръчва се да се изследва ПКК преди започване на лечението с Гаксеним, за да е сигурно, че имунните ефекти на предхождащата терапия (напр. цитопения) са отминали.

Като цяло лечението с Гаксеним може да започне веднага след спирането на интерферон или глатирамер ацетат.

При диметил фумарат периодът на медикаментозно очистване трябва да бъде достатъчен, за да се възстанови ПКК преди да се започне лечение с Гаксеним.



Поради дългия полуживот на елиминиране на натализумаб, елиминирането му обикновено продължава до 2-3 месеца след спирането. Терифлуномид също се елиминира бавно от плазмата. Без процедура за ускорено елиминиране, клирънсът на терифлуномид от плазмата може да отнеме от няколко месеца до 2 години. Препоръчва се процедура за ускорено елиминиране, така както е описано в кратката характеристика на продукта терифлуномид, или период на алтернативно медикаментозно очистване не по-кратък от 3.5 месеца. Необходимо е повишено внимание във връзка с потенциалната възможност за едновременна изява на ефекти върху имунната система при преминаване на пациентите от натализумаб или терифлуномид към Гаксеним.

Алемтузумаб има силни и продължителни имunosупресивни ефекти. Тъй като точната продължителност на тези ефекти не е известна, не се препоръчва започване на лечение с Гаксеним след терапия с алемтузумаб, освен ако ползите от това лечение не превъзхождат несъмнено рисковете при отделния пациент.

Решението за провеждане на продължителна съпътстваща терапия с кортикостероиди, трябва да се вземе след внимателна преценка.

Едновременно прилагане с мощни CYP450 индуктори

Комбинирането на финголимод с мощни CYP450 индуктори трябва да се прилага с повишено внимание. Не се препоръчва едновременно прилагане с жълт кантарион (вж. точка 4.5).

Злокачествени заболявания

Кожни злокачествени заболявания

Съобщават се случаи на базалноклетъчен карцином (БКК) и други кожни неоплазми, включително злокачествен меланом, сквамозноклетъчен карцином, сарком на Kaposi и Merkel-клетъчен карцином, при пациенти, приемащи финголимод (вж. точка 4.8). Необходимо е да се следи за появата на кожни лезии и се препоръчват превантивни прегледи на кожата при започване на лечението и на всеки 6 до 12 месеца, според клиничната преценка. Ако се установят подозрителни кожни лезии, пациентът трябва да бъде насочен към дерматолог.

Тъй като потенциалният риск за възникване на кожни неоплазми нараства, пациентите, лекувани с финголимод трябва да бъдат предупредени, да не се излагат на слънчева светлина без защита. При тези пациенти не трябва да се прилага съпътстваща фототерапия с UV-B-лъчение или PUVA-фототерапия.

Лимфони

Има случаи на поява на лимфом в клиничните проучвания и при постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Съобщените случаи са хетерогенни по природа, основно неходжкинов лимфом, включително В-клетъчни и Т-клетъчни лимфони. Наблюдавани са и случаи на кожен Т-клетъчен лимфом (mycosis fungoides). Наблюдаван е и един летален случай при Epstein-Barr вирус (EBV) положителен В-клетъчен лимфом. Ако се подозира появата на лимфом, лечението трябва да се преустанови.

Жени с детероден потенциал



Поради риск за плода финголимод е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Преди започване на лечението жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за съществуващия риск за плода, трябва да имат отрицателен резултат от тест за бременност и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след преустановяване на лечението (вж. точки 4.3 и 4.6 и информацията, съдържаща се в Информационния пакет за лекаря).

Псевдотуморни лезии

Съобщават се редки случаи на поява на псевдотуморни лезии, свързани с рецидив на МС, при постмаркетингови условия. В случай на тежък рецидив трябва да се направи ЯМР, за да се изключат псевдотуморни лезии. Преустановяването на лечението трябва да се обмисли от лекуващия лекар при всеки случай поотделно, като се вземат предвид индивидуалните ползи и рисковете.

Възвръщане на активността на заболяването (рибаунд) след преустановяване на лечението с финголимод

По време на постмаркетинговия период рядко се наблюдава тежко обостряне на заболяването при някои пациенти, спрели лечението с финголимод. Обикновено се наблюдава в рамките на 12 седмици след спиране на лечението с финголимод, но е съобщавано и до 24 седмици след преустановяване на лечението с финголимод. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при спиране на лечението с финголимод. Ако се прецени, че е необходимо преустановяване на лечението с финголимод, трябва да се има предвид възможността за повторна поява на изключително висока активност на заболяването, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за съответните признаци и симптоми и да се започне подходящо лечение, ако е необходимо (вж. „Спиране на терапията“ по-долу).

Спиране на терапията

При вземане на решение за спиране на лечението с Гаксеним е необходимо да се осигури 6 седмичен интервал без терапия, въз основа на полуживота на лекарството, за да може финголимод да се изчисти от кръвообращението (вж. точка 5.2). Броят на лимфоцитите постепенно се връща до нормалните стойности в рамките на 1-2 месеца след спиране на лечението при повечето пациенти (вж. точка 5.1), въпреки че пълното възстановяване може да отнеме значително повече време при някои пациенти. Започването на други терапии през този период ще доведе до едновременно експозиция и на финголимод. Употребата на имunosупресори скоро след спиране на лечението с Гаксеним може да доведе до адитивен ефект по отношение на имунната система и поради тази причина е необходимо повишено внимание.

След спиране на финголимод при ПМЛ се препоръчва пациентите да бъдат наблюдавани за развитие на възпалителен синдром при имунно възстановяване (ПМЛ-IRIS) (вж. раздел „Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия“ по-горе).

Необходимо е също така повишено внимание при спиране на лечението с финголимод по риска от рибаунд (вж. „Възвръщане на активността на заболяването (рибаунд) след преустановяване на лечението с финголимод“ по-горе). Ако преустановяването на лечението



Гаксеним се счита за необходимо, пациентите трябва да бъдат проследявани през този период за съответните признаци на възможен рибанд.

Повлияване на серологичните тестове

Тъй като финголимод намалява броя на лимфоцитите като ги преразпределя в периферните лимфоидни органи, при пациенти на лечение с Гаксеним броят на периферните лимфоцити не може да бъде използван за оценка на лимфоцитния статус. Лабораторните тестове, при които се използват циркулиращи моноклеарни клетки изискват набавянето на по-голям обем кръв поради намаления брой на циркулиращите лимфоцити.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти е подобен на този при възрастни и поради тази причина предупрежденията и предпазните мерки при възрастни са приложими и при педиатричните пациенти.

По-специално, при предписване на Гаксеним при педиатрични пациенти трябва да се има предвид следното:

- Трябва да се следват предпазните мерки след приложение на първата доза (вж. „Брадиаритмия“ по-горе). Същите предпазни мерки, както след приложение на първата доза, се препоръчват и при преминаване на пациента от лечение с 0,25 mg дневна доза към 0,5 mg дневна доза.
- В контролираното педиатрично изпитване D2311 се съобщават случаи на гърчове, тревожност, понижено настроение и депресия, с по-висока честота при пациентите, лекувани с финголимод, в сравнение с пациентите на лечение с интерферон бета-1a. Необходимо е повишено внимание в тази подгрупа (вж. „Педиатрична популация“ в точка 4.8).
- Забелязано е леко повишаване на билирубина в изолирани случаи при педиатрични пациенти на лечение с финголимод.
- Препоръчва се на педиатричните пациенти да се направят всички имунизации, съгласно настоящите ръководства за имунизации, преди започване на лечението с Гаксеним (вж. точка „Инфекции“ по-горе).
- Има много ограничени данни при деца на възраст 10–12 години с тегло под 40 kg или стадий на развитие по Танер <2 (вж. точки 4.8 и 5.1). Необходимо е повишено внимание в тези подгрупи поради наличието на много ограничени данни от клиничните проучвания.
- Липсват данни за дългосрочната безопасност в педиатричната популация.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни терапии

Не трябва да се прилага едновременно с антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни терапии поради повишения риск от адитивни ефекти върху имунната система (вж. точки 4.3 и 4.4).



Необходимо е повишено внимание при започване на лечение при пациенти, при които продължително време са прилагани лекарства, повлияващи имунната система, като натализумаб, терифлуномид или митоксантрон (вж. точка 4.4). В клиничните изпитвания при пациенти с множествена склероза, едновременното приложение на кратки курсове кортикостероиди за лечение на рецидивите, не е било свързано с повишена честота на инфекции.

Ваксиниране

По време на лечението и до два месеца след спиране на лечението с Гаксеним ваксинирането могат да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи атенюирани ваксини може да крие риск от инфекции и поради тази причина трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 4.8).

Вещества, предизвикващи брадикардия

Финголимод е бил проучван при прилагане в комбинация с атенолол и дилтиазем. При прилагане на финголимод с атенолол в хода на проучване за взаимодействия при здрави доброволци е наблюдавано 15% намаляване на сърдечната честота, а с дилтиазем не е наблюдаван такъв ефект. Не трябва да се започва лечение с Гаксеним при пациенти, приемащи бета блокери или други вещества, които могат да намалят сърдечната честота като антиаритмици клас Ia и III, калциеви антагонисти (като верапамил или дилтиазем), ивабрадин, дигоксин, антихолинергични средства или пилокарпин, поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако се обмисля лечение с Гаксеним при такива пациенти, трябва да се потърси консултация с кардиолог във връзка с преминаването към други лекарствени продукти, които не понижават сърдечната честота или съответно проследяване при започване на лечението, като се препоръчва проследяване най-малко през нощта, ако понижавашите сърдечната честота лекарства не могат да бъдат спрени.

Фармакокинетични взаимодействия на други вещества с финголимод

Финголимод се метаболизира предимно от CYP4F2. Други ензими като CYP3A4 също допринасят за неговия метаболизъм, особено в случаите на силно индуциране на CYP3A4. Мощните инхибитори на транспортиращите протеини не се очаква да оказват влияние върху диспозицията на финголимод. Едновременното прилагане на финголимод с кетоконазол води до 1,7-пъти повишаване на експозицията (AUC) на финголимод и финголимод фосфат чрез инхибиране на CYP4F2. Необходимо е повишено внимание при съвместното приложение с вещества, които инхибират CYP3A4 (протеазни инхибитори, противогъбични азоли, някои макролиди като кларитромицин или телитромицин).

В стационарно състояние, едновременното прилагане на карбамазепин 600 mg два пъти дневно и единична доза на финголимод от 2 mg, намалява AUC на финголимод и неговия метаболит приблизително с 40%. Другите силни CYP3A4 ензимни индуктори, като например рифампицин, фенотал, фенитоин, ефавиренц и жълт кантарион, също могат да намалят AUC на финголимод и неговия метаболит поне с толкова. Тъй като това може потенциално да повлияе отрицателно ефикасността, едновременното им прилагане трябва да се правя с повишено внимание. Едновременното прилагане с жълт кантарион, не се препоръчва (вж. точка 4.4).



Фармакокинетични взаимодействия на финголимод с други вещества

Малко вероятно е финголимод да взаимодейства с вещества, които се метаболизират предимно от CYP450 ензимите или са субстрати на главните транспортни протеини.

Едновременното прилагане на финголимод и циклоспорин не води до промени в експозицията както на циклоспорин така и на финголимод. Следователно, не се очаква финголимод да повлиява фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4.

Едновременното прилагане на финголимод с перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел) не предизвиква промени в експозицията пероралните контрацептиви. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на финголимод с перорални контрацептиви, съдържащи прогестагени, въпреки това не се очаква финголимод да оказва влияние върху тяхната експозиция.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Финголимод е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.3). Поради тази причина преди започване на лечението при жени с детероден потенциал трябва да е налице отрицателен резултат от тест за бременност и да се направи консултация във връзка със сериозния риск за плода. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след преустановяване на лечението с Гаксеним, тъй като след преустановяване на лечението са необходими приблизително 2 месеца за елиминиране на финголимод от организма (вж. точка 4.4).

Конкретни мерки са включени също така в Информационния пакет за лекаря. Тези мерки трябва да се въведат преди финголимод да се предпише на бременни пациентки и по време на лечението.

Когато се спира лечението с финголимод при планиране на бременност, трябва да се има предвид възможността за възвръщане на активността на заболяването (вж. точка 4.4).

Бременност

Въз основа на опита при хора, постмаркетинговите данни предполагат, че употребата на финголимод е свързана с 2-кратно повишение на риска от възникване на големи вродени малформации, когато се прилага по време на бременност, сравнено с честотата, наблюдавана в общата популация (2-3%; EUROCAT).

Най-често съобщаваните големи малформации са следните:

- Вродени сърдечни заболявания като междупредсърден или междукамерен септален дефект, тетралогия на Фало
- Бъбречни аномалии
- Мускулноскелетни аномалии



Липсват данни за влиянието на финголимод върху родовия процес и раждането.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително загуба на плода и органни аномалии, особено наличие на персистиращ тункус артериозус и междукамерен септален дефект (вж. точка 5.3). Известно е, че рецепторът върху който оказва влияние финголимод (сфингозин 1-фосфат рецептор) участва в образуването на съдовете по време на ембриогенезата.

Затова финголимод е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Финголимод трябва да се спре 2 месеца преди планирането на бременност (вж. точка 4.4). Ако жена забременее по време на лечението, приемът на финголимод трябва да се преустанови. Необходимо е да се направи медицинска консултация относно риска от увреждане на плода, свързан с лечението и да се провеждат ултразвукови прегледи.

Кърмене

Финголимод се екскретира в млякото на животни, при които е прилаган през периода на лактация (вж. точка 5.3). Поради възможността от поява на сериозни нежелани реакции към финголимод при кърмачета, жени приемащи Гаксеним не трябва да кърмят.

Фертилитет

Данните от предклиничните проучвания не показват финголимод да е свързан с повишен риск от намаляване на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Финголимод не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Независимо от това, е възможна появата на замаяност или сънливост при започване на лечението. Препоръчва се, при започване на Гаксеним, пациентите да останат в продължение на 6 часа под наблюдение (вж. точка 4.4 "Брадиаритмия").

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 10\%$) при доза 0,5 mg са главоболие (24,5%), повишени чернодробни ензими (15,2%), диария (12,6%), кашлица (12,3%), грип (11,4%), синусит (10,9%) и болка в гърба (10,0%).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит, са получени чрез спонтанни съобщения за случаи или случаи, описани в литературата, са представени по-долу. Честотите са определени като е използвана следната конвенция: често (чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);



редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Грип Синузит
Чести:	Херпес вирусни инфекции Бронхит Тинеа верзиколор
Нечести:	Пневмония
С неизвестна честота:	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)** Криптококови инфекции**
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести:	Базалноклетъчен карцином
Нечести:	Злокачествен меланом****
Редки:	Лимфом*** Сквамозноклетъчен карцином****
Много редки:	Сарком на Kaposi****
С неизвестна честота:	Merkel-клетъчен карцином***
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Лимфопения Левкопения
Нечести:	Тромбоцитопения
С неизвестна честота:	Автоимунна хемолитична анемия*** Периферни отоци***
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота:	Реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария и ангиоедем при започване на лечението*** Възпалителен синдром при имунно възстановяване (IRIS)**
Психични нарушения	
Чести:	Депресия
Нечести:	Депресивно настроение
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие
Чести:	Замаяност Мигрена
Нечести:	Гърчове
Редки:	Синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ)*
С неизвестна честота:	Тежко влошаване на заболяването след преустановяване на приема на финголимод***
Нарушения на очите	
Чести:	Замъгляване на зрението
Нечести:	Макулен едем
Сърдечни нарушения	
Чести:	Брадикардия Атриовентрикуларен блок



Много редки:	Инверсия на Т-вълната***
Съдови нарушения	
Чести:	Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Кашлица
Чести:	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария
Нечести:	Гадене***
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота:	Остра чернодробна недостатъчност***
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Екзема Алоpecia Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Болка в гърба
Чести:	Миалгия Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести:	Астения
Изследвания	
Много чести:	Повишаване на чернодробните ензими (повишаване на аланин трансаминаза, гама глутамилтрансфераза, аспартат трансаминаза)
Чести:	Понижено тегло*** Повишаване на триглицеридите в кръвта
Нечести:	Понижаване на броя на неутрофилите
* Категорията по честота е определена въз основа на експозицията на приблизително 10 000 пациенти на финголимод в хода на всички клинични изпитвания. ** Съобщава се за ПМЛ, IRIS и криптококови инфекции (включително случаи на криптококов менингит) по време на постмаркетинговия период (вж. точка 4.4). *** Нежелани реакции от спонтанни съобщения и литературни случаи. **** Категорията по честота и оценката на риска са определени въз основа на експозицията на повече от 24 000 пациенти на финголимод 0,5 mg във всички клинични изпитвания.	

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

В клиничните проучванията за множествена склероза общата честота на инфекциите (65,1%) при прилагане на доза от 0,5 mg е подобна на плацебо. Въпреки това, инфекциите на долни дихателни пътища, предимно бронхити и в по-малка степен херпесни инфекции и пневмонии са били по-чести при пациентите на лечение с финголимод. Съобщават се няколко случая на дисеминирана херпесна инфекция, включително с фатален изход, при доза от 0,5 mg.

През постмаркетинговия период има съобщения за случаи на инфекции с опортюнистични патогени, като вируси (напр. варицела-зостер вирус [VZV], вирус на Джон Кънингам [JCV]) и причиняващ прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, херпес симплекс вирус.



гъбички (напр. криптококи, включително криптококов менингит) или бактерии (напр. атипичен микобактерий), някои от случаите са били с летален изход (вж. точка 4.4).

По време на постмаркетинговия период се съобщават случаи на инфекция с човешки папилома вирус (HPV), включително папиломи, дисплазия, брадавици и рак, свързан с HPV, при лечение с финголимод (вж. точка 4.4.). Поради имunosупресивните свойства на финголимод трябва да се обмисли имунизация срещу HPV преди започване на лечението с финголимод, като се следват препоръките за имунизация. Препоръчва се скрининг за злокачествени заболявания, включително цитонамазка (PAP тест), съгласно стандартната практика.

Макулен едем

В клиничните проучвания за множествена склероза макулен едем е наблюдаван при 0,5% от пациентите, лекувани с препоръчителната доза от 0,5 mg и при 1,1% от пациентите, лекувани с по-високата доза от 1,25 mg. Болшинството от случаите са наблюдавани в рамките на първите 3-4 месеца от лечението. Част от пациентите са имали замъгляване на зрението или намаляване на зрителната острота, но други са били асимптоматични и са били диагностицирани по време на редовните офталмологични прегледи. Като цяло макулният едем се е повлиял благоприятно или е претърпял спонтанно обратно развитие след спиране на лечението. Рискът от рецидив след възобновяване на лечението не е проучван.

Честотата на случаите на макулен едем е повишена при пациенти с множествена склероза и анамнеза за увеит (17% с анамнеза за увеит спрямо 0,6% без анамнеза за увеит). Финголимод не е проучван при пациенти с множествена склероза и захарен диабет – заболяване, свързано с повишен риск за развитие на макулен едем (вж. точка 4.4). В клиничните проучвания при бъбречно трансплантирани, в които са били включени пациентите със захарен диабет, лечението с финголимод 2,5 mg и 5 mg е довело до двукратно повишаване на честотата на случаите на макулен едем.

Брадиаритмия

Започването на лечение води до преходно намаляване на сърдечната честота и може да е свързано със забавяне в атриовентрикуларната проводимост. В клиничните проучвания за множествена склероза максималното понижение на сърдечната честота е наблюдавано до 6 часа след започване на лечението със средно понижение на сърдечната честота с 12-13 удара за минута при финголимод 0,5 mg. Рядко се наблюдава сърдечна честота под 40 удара в минута при възрастни пациенти и под 50 удара в минута при педиатрични пациенти на лечение с финголимод 0,5 mg. Средната стойност на сърдечната честота се връща до нормалните изходни стойности в рамките на 1 месец след започване на лечението. Брадикардията като цяло е асимптоматична, но при някои пациенти се наблюдават леки до умерени симптоми, включително хипотония, замаяност, умора и/или палпитации, които изчезват в рамките на първите 24 часа след започване на лечението (вж. също точки 4.4 и 5.1).

В клиничните проучвания за множествена склероза атриовентрикуларен блок първа степен (удължен PR интервал на ЕКГ) се установява след започване на лечението при възрастни и педиатрични пациенти. В клиничните изпитвания при възрастни пациенти възниква при 4,7% от пациентите на финголимод 0,5 mg, при 2,8% от пациентите на интрамускулен интерферон бета-1a и при 1,6% от пациентите на плацебо. Атриовентрикуларен блок втора степен се установява при по-малко от 0,2% от възрастните пациенти на финголимод 0,5 mg. Без постмаркетинговия период са наблюдавани изолирани случаи на преходен, спонтанно отзвучаващ пълен AV блок, по време на 6-часовия период на проследяване след започване на



първата доза финголимод. Пациентите се възстановяват спонтанно. Нарушенията в проводимостта, наблюдавани по време на клиничните изпитвания и през постмаркетинговия период, обичайно са преходни, асимптоматични и изчезват в рамките на първите 24 часа след започване на лечението. Въпреки че при повечето пациенти не се налага вземането на медицински мерки, при един пациент на лечение с финголимод 0.5 mg е даден изопреналин поради асимптоматичен атриовентрикуларен блок втора степен тип Мьобиц I.

По време на постмаркетинговия период, до 24 часа след прилагане на първата доза, се наблюдават отделни, по-късно възникващи нежелани събития, включително транзиторна асистолия и необяснима смърт. Тези случаи са в резултат на едновременен прием на други лекарствени продукти и/или на предшестващо заболяване. Връзката между тези събития и финголимод е неопределена.

Кръвно налягане

В клиничните проучвания за множествена склероза финголимод 0.5 mg е бил свързан с повишаване на кръвното налягане средно с приблизително 3 mmHg на систолното кръвно налягане и приблизително с 1 mmHg на диастолното кръвно налягане, проявяващо се приблизително 1 месец след започване на лечението. Повишаването на кръвното налягане персистира докато продължава лечението. Случаи на хипертония се съобщават при 6.5% от пациентите на лечение с финголимод 0.5 mg и при 3.3% от пациентите на плацебо. През постмаркетинговия период, през първия месец от започване на лечението и през първия ден от лечението, се съобщава за случаи на хипертония, при които може да се наложи лечение с антихипертензивни средства или спиране на финголимод (вж. също точка 4.4 "Ефекти върху кръвното налягане").

Чернодробна функция

Съобщава се за повишаване на чернодробните ензими при възрастни и педиатрични пациенти с множествена склероза, провеждащи лечение с финголимод. В клиничните изпитвания при 8.0% и 1.8% от възрастните пациенти на лечение с финголимод 0.5 mg се наблюдава асимптоматично повишаване на плазмените нива на АЛАТ съответно ≥ 3 х ГН (горна граница на нормата) и ≥ 5 х ГН, респективно. При някои пациенти при повторно прилагане на лекарството се наблюдава повторно повишаване на чернодробните трансаминази, подкрепяйки връзката с приема на лекарствения продукт. При клинични проучвания, по всяко време в хода на лечението е наблюдавано повишаване на трансаминазите, въпреки че най-често е наблюдавано през първите 12 месеца. Нивата на АЛАТ са се върнали до обичайните си стойности в рамките на 2 месеца след спирането на лечението. При малък брой пациенти (N=10 при 1.25 mg, N=2 при 0.5 mg), при които повишаването на АЛАТ е било ≥ 5 х ГН и които са продължили лечението с финголимод, повишените нива на АЛАТ са се върнали до нормалните изходни стойности в рамките на приблизително 5 месеца (вж. също точка 4.4 "Чернодробна функция").

Нарушения на нервната система

В хода на клиничните проучвания възникват редки случаи на нарушения на нервната система при пациентите на лечение с финголимод в по-високи дози (1.25 или 5.0 mg), включително исхемичен и хеморагичен инсулт и атипични неврологични нарушения, като например събития наподобяващи остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДМ).

Съобщават се случаи на гърчове, включително епилептичен статус, при употребата на финголимод в клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия период.



Съдови нарушения

Съобщава се за редки случаи на периферна артериална оклузивна болест при пациенти на лечение с финголимод в по-високи дози (1.25 mg).

Дихателна система

На 1-ия месец от започване на лечението с финголимод се наблюдава минимално дозозависимо понижение в стойностите на форсирания експираторен обем (ФЕО₁) и дифузионния капацитет за въглероден окис (DLCO), което персистира и нататък. На 24-ия месец понижението спрямо изходните стойности в процента на очаквания ФЕО₁ е 2.7% за финголимод 0.5 mg и 1.2% за плацебо, като разликата изчезва след прекратяване на лечението. За DLCO понижението на 24-ия месец е 3.3% за финголимод 0.5 mg и 2.7% за плацебо (вж. също точка 4.4. Ефекти върху дихателната система).

Лимфоми

Наблюдавани са случаи на лимфом от различен вид, както в клиничните проучвания, така и по време на постмаркетинговия период, включително един фатален случай на Епщайн-Бар вирус (EBV) положителен В-клетъчен лимфом. Честотата на случаите на Неходжкинов лимфом (В-клетъчен и Т-клетъчен) в клиничните изпитвания е по-висока от очакваната в общата популация. По време на постмаркетинговия период се съобщават няколко случая на Т-клетъчен лимфом, включително случаи на кожен Т-клетъчен лимфом (микозис фунгоидес) (вж. също точка 4.4. Злокачествени заболявания).

Хемофагоцитен синдром

Съобщават се много редки случаи на хемофагоцитен синдром с фатален изход при пациенти, лекувани с финголимод във връзка с инфекция. Хемофагоцитният синдром е рядко състояние, което се описва във връзка с инфекции, имunosупресия и редица автоимунни заболявания.

Педиатрична популация

В контролираното педиатрично изпитване D2311 (вж. точка 5.1), профилът на безопасност при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до под 18 години), получаващи финголимод 0.25 mg или 0.5 mg дневно, като цяло е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. В проучването обаче са наблюдавани повече неврологични и психични нарушения. Необходимо е повишено внимание в тази подгрупа поради силно ограничените данни, получени от клиничното проучване.

В педиатричното проучване случаи на гърчове се съобщават при 5.6% от пациентите на лечение с финголимод и 0.9% от пациентите на лечение с интерферон бета-1a.

Известно е, че депресията и тревожността възникват с по-висока честота в популацията с множествена склероза. Депресия и тревожност се съобщават също и при педиатричните пациенти, лекувани с финголимод.

Установени са изолирани случаи на леко повишаване на билирубина при педиатрични пациенти на лечение с финголимод.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Еднократното прилагане на доза превишаваща 80 пъти препоръчителната доза (0.5 mg) е понесено добре от здрави възрастни доброволци. При прилагане на доза от 40 mg, 5 от 6-те участници са съобщили за лека тежест или дискомфорт в гърдите, свързани с повишената реактивност на малките въздухоносни пътища.

Финголимод може да предизвика брадикардия при започване на лечението. Понижаването на сърдечната честота започва обикновено до един час след прилагане на първата доза и е най-изразено до 6 часа. Отрицателният хронотропен ефект на финголимод се задържа повече от 6 часа и постепенно намалява през следващите дни от лечението (за подробности вж. точка 4.4). Има съобщения за забавена атриовентрикуларна проводимост, с изолирани съобщения за транзиторен спонтанно отзвучаващ пълен AV блок (вж. точки 4.4 и 4.8).

Важно е, ако предозирането се е случило при първата експозиция на Гаксеним, пациентите да бъдат проследени чрез продължително (в реално време) ЕКГ и ежечасно измерване на сърдечната честота и кръвното налягане, най-малко през първите 6 часа (вж. точка 4.4).

Освен това, ако след 6 часа сърдечната честота е <45 удара в минута при възрастни пациенти, <55 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст 12 години и повече или <60 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст от 10 до под 12 години, или ЕКГ-то на 6-ия час след прилагане на първата доза показва AV блок втора или по-висока степен, или QTc интервал ≥ 500 msec, проследяването трябва да бъде удължено, най-малко през нощта и до изчезване на находките. Появата, по което и да е време, на AV блок трета степен, също трябва да бъде последвана от продължително проследяване, включително проследяване през нощта.

Финголимод не може да бъде отстранен от тялото чрез диализа или плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Модулатори на рецептора за сфингозин-1-фосфат S1P), АТС код: L04AE01

Механизъм на действие

Финголимод е сфингозин 1-фосфат рецепторен модулатор. Финголимод се метаболизира до сфингозин киназа до активен метаболит финголимод фосфат. Финголимод се свързва с нано-моларни концентрации със сфингозин 1-фосфат (S1P) рецептор 1, локализиран главно



лимфоцитите и с лекота преминава кръвно-мозъчната бариера, за да се свърже със С1Ф рецептор 1, локализиран в невроните на централната нервна система (ЦНС). Действайки като функционален антагонист на С1Ф рецептора върху лимфоцитите, финголимод фосфат блокира способността на лимфоцитите да напуснат лимфните възли, предизвиквайки тяхното преразпределение, а не понижаване. Проучвания при животни показват, че това преразпределение намалява инфилтрирането на ЦНС с патогенни лимфоцити, включително про-инфламаторни Th17 клетки, които участват във възпалителните процеси и увреждането на нервната тъкан. Проучванията при животни и опити *in vitro* показват, че финголимод може също така да действа чрез директно взаимодействие със С1Ф рецепторите на нервните клетки.

Фармакодинамични ефекти

В рамките на 4-6 часа след прилагане на първата доза финголимод 0,5 mg, броят на лимфоцитите в периферната кръв спада до приблизително 75% от изходния. При продължаване на лечението и ежедневен прием на дозата броят на лимфоцитите продължава да спада в продължение на две седмици, достигайки минимален брой от приблизително 500 клетки/микролитър или приблизително 30% от изходната стойност. Осемнадесет процента от пациентите поне еднократно са достигали до минимален лимфоцитен брой по 200 клетки/микролитър. Ниският лимфоцитен брой се задържа в хода на лечението. Болшинството от Т- и В-лимфоцитите редовно преминават през лимфоидните органи и именно тези клетки са засегнати в най-голяма степен от финголимод. Приблизително 15-20% от Т-лимфоцитите са ефекторни Т-клетки на паметта, клетки, които са важни за периферното имунно наблюдение. Тъй като този лимфоцитен подвид не преминава през имунните органи, не се повлиява от финголимод. Повишаването на периферния лимфоцитен брой е видимо в рамките на няколко дни след спиране на лечението с финголимод и обикновено в рамките на два месеца се достига до нормалните изходни нива. Продължителното лечение с финголимод води до леко понижение в броя на левкоцитите до 80% от изходния. Моноцитите не се повлияват от финголимод.

Финголимод причинява преходно намаляване на сърдечната честота и забавяне в атриовентрикуларната проводимост при започване на лечението (вж. точки 4.4 и 4.8). Максимално понижение на сърдечната честота се наблюдава до 6 часа след прилагане на дозата, със 70% негативен хронотропен ефект в рамките на първия ден. При продължаване на лечението сърдечната честота се връща до нормални стойности в рамките на един месец. Понижението на сърдечната честота, предизвикано от финголимод е обратимо при парентерално приложение на атропин или изопреналин. Установено е, че инхалаторният салметерол също има умерен позитивен хронотропен ефект. При започване на лечението с финголимод се наблюдава повишаване на случаите на преждевременно предсърдно съкращаване, но не се наблюдава повишаване на честотата на предсърдно мъждене/трептене, камерни аритмии или ектопичен ритъм. Лечението с финголимод не е свързано с понижение на фракцията на изтласкване. Автономната функция на сърцето, включително вариацията на сърдечната честота в рамките на деня и отговора към физически упражнения не се повлияват от лечението с финголимод.

S1P4 може частично да допринесе за ефекта, но не е основният рецептор, отговорен за изчерпването на лимфоцитите. Механизмът на брадикардията и вазоконстрикцията са проучени също *in vitro* при морски свинчета и изолирана заешка аорта и коронарни артерии. Направено е заключение, че брадикардията може да се медира основно чрез активиране на



KIR канали или G-протеин активирани KIR канали (IKACH/GIRK) и че вазоконстрикцията вероятно се медира чрез Rho киназа и по калций-зависим механизъм.

Лечението с финголимод при еднократно или многократно прилагане на дозите от 0.5 и 1.25 mg в продължение на две седмици не е свързано със значимо повишаване на резистентността на дихателните пътища, измерена чрез ФЕО1 и форсирания експираторен дебит (ФЕД) 25-75. Независимо от това еднократното прилагане на финголимод в доза ≥ 5 mg (10-пъти над препоръчителната доза) е свързано с дозозависимо повишаване на резистентността на дихателните пътища. Многократното прилагане на финголимод в дози от 0.5, 1.25 или 5 mg не е свързано с нарушения в оксигенирането или с кислороден глад при упражнения, или с повишена чувствителност на дихателните пътища към метахолин. Индивидите на лечение с финголимод имат нормален бронходилататорен отговор към инхалаторни бета агонисти.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на финголимод е доказана в хода на две изпитвания, в които е оценено прилагането веднъж дневно на финголимод 0.5 mg и 1.25 mg при възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС). Двете изпитвания включват възрастни пациенти, които са имали ≥ 2 пристъпа през предшестващите 2 години или ≥ 1 пристъп през предшестващата една година. Разширеният скор за оценка на инвалидизацията (Expanded Disability Status Score [EDSS]) е бил между 0 и 5.5. След регистрацията на финголимод е проведено и трето проучване при същата възрастна пациентска популация.

Изпитване D2301 (FREEDOMS) е 2-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано Фаза III изпитване при 1 272 пациенти (n=425 за 0.5 mg; 429 за 1.25 mg; 418 за плацебо). Медианата на изходните характеристики е била: възраст 37 години, продължителност на заболяването 6,7 години и EDSS - 2,0. Крайните резултати от проучването са представени в Таблица 1. Няма сигнификантни разлики между дозите от 0.5 mg и 1.25 mg по отношение на крайните точки.

Таблица 1 Изпитване D2301 (FREEDOMS): основни резултати

	Финголимод 0,5 mg	Плацебо
Клинични крайни точки		
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,18**	0,40
Процент пациенти без рецидив на 24-ия месец	70%**	46%
Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията†	17 %	24 %
Коефициент на риска (95% CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
ЯМР крайни точки		
Медиана на (среден) броя нови или на уголемените T2 лезии за период от 24 месеца	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Медиана на (среден) броя на Gd-усилените лезии на 24-ия месец	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Медиана на (средна) промяната в големината на главния мозък в % за период от 24 месеца	-0,7 (-0,8)**	



† Прогресията на инвалидизацията се дефинира като повишаване на EDSS с 1 точка, потвърдено 3 месеца по-късно
 ** $p < 0,001$, * $p < 0,05$ спрямо плацебо
 Всички анализи на клиничните крайни точки са при intent-to-treat популация. При ЯМР анализите са използвани оценени данни

Пациентите, които са приключили своето участие в 24-месечното основно изпитване FREEDOMS, могат да бъдат включени в заслепеното по отношение на приеманата доза продължение на изпитването (D2301E1) и да получават финголимод. Общо 920 пациенти са включени ($n=331$ продължават да получават 0,5 mg, 289 продължават да получават 1,25 mg, 155 преминават от плацебо на 0,5 mg и 145 преминават от плацебо на 1,25 mg). След 12 месеца (36-ти месец), 856 пациенти (93%) продължават участието си. Между 24-ия и 36-ия месец годишната честота на рецидивите (ГЧР) при пациентите на финголимод 0,5 mg в основното проучване, които остават на доза от 0,5 mg е 0,17 (0,21 в основното изпитване). ГЧР при пациентите, преминали от плацебо към финголимод 0,5 mg е 0,22 (0,42 в основното изпитване).

Подобни резултати се установяват и в 2-годишно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано Фаза III изпитване на финголимод, със същия дизайн, при 1 083 пациенти ($n=358$ на 0,5 mg, 370 на 1,25 mg, 355 на плацебо) с ПРМС (D2309; FREEDOMS 2). Медианите на стойностите на изходните характеристики са: възраст 41 години, продължителност на заболяването 8,9 години и EDSS скор 2,5.

Таблица 2 Изпитване D2309 (FREEDOMS 2): основни резултати

	Финголимод 0,5 mg	Плацебо
Клинични крайни точки		
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,21**	0,40
Процент пациенти без рецидив на 24-ия месец	71,5%**	52,7%
Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията†	25%	29%
Коефициент на риска (95% CI)	0,83 (0,61, 1,12)	
ЯМР крайни точки		
Медиана на (среден) броя нови или на уголемените T2 лезии за период от 24 месеца	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Медиана на (среден) броя на Gd-усилените лезии на 24-ия месец	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Медиана на (средна) промяната в обема на главния мозък в % за период от 24 месеца	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Прогресията на инвалидизацията се дефинира като повишаване на EDSS с 1 точка, потвърдено 3 месеца по-късно ** $p < 0,001$ спрямо плацебо Всички анализи на клиничните крайни точки са при intent-to-treat популация. При ЯМР анализите са използвани оценени данни.		

Изпитване D2302 (TRANSFORMS) е 1-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано Фаза III изпитване при 1 280 пациенти ($n=420$ за 0,5 mg, 420 за 1,25 mg, 431 за интерферон бета-1a, прилаган в доза от 30 µg като интрамускулно).



инжекция веднъж седмично). Медианата на изходните характеристики е била: възраст 36 години, продължителност на заболяването 5.9 години и изходен EDSS - 2.0. Крайните резултати от изпитването са представени в Таблица 3. Няма сигнификантни разлики между дозите от 0.5 mg и 1.25 mg по отношение на крайните точки на проучването.

Таблица 3 Изпитване D2302 (TRANSFORMS): основни резултати

	Финголимод 0,5 mg	Интерферон бета-1a, 30 µg
Клинични крайни точки		
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,16**	0,33
Процент пациенти без рецидив на 12-ия месец	83%**	71%
Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията†	6%	8%
Коефициент на риска (95% CI)	0,71 (0,42, 1,21)	
ЯМР крайни точки		
Медиана на (среден) броя нови или на уголемените T2 лезии за период от 12 месеца	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Медиана на (среден) броя на Gd-усилените лезии на 12-ия месец	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Медиана на (средна) промяната в големината на главния мозък в % за период от 12 месеца	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Прогресията на инвалидизацията се дефинира като повишаване на EDSS с 1 точка, потвърдено 3 месеца по-късно		
* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, спрямо интерферон бета-1a		
Всички анализи на клиничните крайни точки са при intent-to-treat популация. При ЯМР анализите са използвани оценени данни		

Пациентите, които са приключили своето участие в 12-месечното основно изпитване TRANSFORMS, могат да бъдат включени в заслепеното по отношение на приеманата доза продължение на изпитването (D2302E1) и да получават финголимод. Общо 1 030 пациенти са включени, въпреки че при 3-ма от пациентите не е провеждано лечение ($n=356$ продължават на 0,5 mg, 330 продължават на 1,25 mg, 167 преминават от интерферон бета-1a на 0,5 mg и 174 преминават от интерферон бета-1a на 1,25 mg). След 12 месеца (24-ти месец), 882 пациенти (86%) продължават участието си. Между 12-ия и 24-ия месец ГЧР при пациентите на финголимод 0,5 mg в основното изпитване, които остават на доза от 0,5 mg е 0,20 (0,19 в основното изпитване). ГЧР при пациентите, преминали от интерферон бета-1a към финголимод 0,5 mg е 0,33 (0,48 в основното изпитване).

Сборните резултати от изпитванията D2301 и D2302 показват реално и статистически значимо понижение на годишната честотата на рецидивите спрямо сравнявания агент в отделните подгрупи, разделени по пол, възраст, предшестваща терапия за множествена склероза, активност на заболяването или степен на инвалидност в началото на проучването.

По-нататъшните анализи на клиничните данни показват трайни терапевтични резултати в подгрупите на пациентите с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза.



Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на дози 0.25 mg или 0.5 mg финголимод веднъж дневно (дозите са избрани в зависимост от телесното тегло и измерената експозиция) са установени при педиатрични пациенти на възраст от 10 до <18 години с пристъпно-ремитентна множествена склероза.

Проучване D2311 (PARADIGMS) е двойносляпо, двойномаскирано, контролирано с активно вещество проучване с различна продължителност до 24 месеца, с 215 пациенти, на възраст от 10 до <18 години (n=107 на финголимод, n=108 на интерферон бета-1a 30 µg, прилаган чрез интрамускулна инжекция веднъж седмично).

Стойностите на медианите на изходните характеристики са: възраст 16 години, медиана на продължителността на заболяването 1,5 години и EDSS скор 1,5. Мнозинството от пациентите са стадий на развитие по Танер 2 или по-висок (94,4%) и са >40 kg (95,3%). Като цяло 180 (84%) от пациентите са завършили основната фаза на проучването (n=99 [92,5%] на финголимод, 81 [75%] на интерферон бета-1a). Крайните резултати са представени в Таблица 4.

Таблица 4 Проучване D2311 (PARADIGMS): основни резултати

	Fingolimod 0.25 mg or 0.5 mg	Interferon beta-1a, 30 µg
Клинични крайни точки	N=107	N=107 [#]
Честота на рецидивите на годишна база (първична крайна точка)	0,122**	0,675
Процент пациенти без рецидив на 24-ия месец	85,7**	38,8
ЯМР крайни точки		
Честота на броя новопоявили се или на наскоро уголемени T2 лезии на годишна база	n=106	n=102
Коригирана средна стойност	4,393**	9,269
Брой на Gd-усилените T1 лезии на сканиране до 24-ия месец	n=106	n=101
Коригирана средна стойност	0,436**	1,282
Честота на атрофия на мозъка от изходното ниво до 24-ия месец, на годишна база	n=96	n=89
Средна стойност на най-малките квадрати	-0,48*	-0,80
# Един пациент, рандомизиран да получава интерферон бета-1a чрез интрамускулна инжекция, не е бил в състояние да погълне двойномаскиращото лекарство и е преустановил участие в проучването. Пациентът е изключен от цялостния анализ и от цялата анализирана популация и популацията за анализ на безопасността.		
* p<0,05, ** p<0,001, в сравнение с интерферон бета-1a.		
Всички анализи на клиничните крайни точки са извършени на цялата анализирана популация.		



5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните данни са получени от здрави възрастни доброволци, бъбречно трансплантирани възрастни пациенти и възрастни пациенти с множествена склероза.

Фармакологично активният метаболит, отговорен за ефикасността е финголимод фосфат.

Абсорбция

Финголимод се абсорбира бавно (t_{max} е 12-16 часа) и в голяма степен ($\geq 85\%$). Привидната абсолютна перорална бионаличност е 93% (95% доверителен интервал: 79-111%). Стационарно състояние на концентрацията в кръвта се постига в рамките на 1 до 2 месеца при прилагане веднъж дневно и нивата при стационарно състояние са приблизително 10-пъти по-високи от началната доза.

Приемът на храна не повлиява C_{max} или експозицията (AUC) на финголимод. При финголимод фосфат C_{max} се понижава слабо с 34%, докато AUC остава непроменена. Поради тази причина финголимод може да се приема без някаква зависимост от храната (вж. точка 4.2).

Разпределение

Финголимод се разпределя във висока степен в червените кръвни клетки, които съставляват 86% от клетъчната фракция на кръвта. Финголимод фосфат се усвоява в по-малка степен от кръвните клетки <17%. Финголимод и финголимод фосфат се свързват във висока степен с белтъците (>99%).

Финголимод се разпространява във висока степен в тъканите с обем на разпределение около $1\,200 \pm 260$ литра. Проучване при четирима здрави доброволци, при които е приложена единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран аналог на финголимод, показва, че финголимод преминава в мозъка. В проучване при 13 пациенти мъже с множествена склероза, приемащи финголимод 0,5 mg/ден, средното количество на финголимод (и финголимод фосфат) в семенната течност, в стационарно състояние, е приблизително 10 000 пъти по-ниско, отколкото в перорално приложената доза (0,5 mg).

Биотрансформация

При хората финголимод се трансформира чрез обратимо стереоселективно фосфорилиране до фармакологично активния (S)-енантиомер на финголимод фосфат. Финголимод се елиминира чрез оксидативна биотрансформация, катализирана предимно чрез CYP4F2, а вероятно и чрез други изоензими, и частично разпадане на мастни киселини до неактивни метаболити. Наблюдава се също така образуване на фармакологично неактивен неполярен керамидов аналог на финголимод. Основните ензими, участващи в метаболизирането на финголимод са частично определени и могат да бъдат CYP4F2 или CYP3A4.

След еднократно перорално прилагане на [^{14}C] финголимод, болшинството от компонентите на финголимод в кръвта, определени чрез тяхното допринасяне за AUC до 34 дни след прилагане на дозата, са самият финголимод (23%), финголимод фосфат (10%), и неактивни метаболити (M3 карбоксилиран киселинен метаболит (8%), M29 керамиден метаболит (9%) и M30 керамиден метаболит (7%)).

Елиминиране



Клирънсът на финголимод от кръвта е 6.3 ± 2.3 l/h и средният привиден терминален полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) е 6-9 дни. Нивата на финголимод и финголимод фосфат в кръвта се понижават успоредно в терминалната фаза, което води до подобен полуживот и за двата метаболита.

При перорално приложение около 81% от дозата се екскретира бавно в урината като неактивни метаболити. Финголимод и финголимод фосфат не се екскретиран непроменени в урината, но са основни компоненти във фецеса, където всеки един от тях се открива в количества по-малки от 2,5% от приложената доза. Откриваемостта на приложената доза след 34 дни е 89%.

Линейност

Концентрациите на финголимод и финголимод фосфат нарастват видимо дозозависимо при многократно прилагане веднъж дневно на доза от 0.5 mg или 1.25 mg.

Характеристики при специфични групи пациенти

Пол, етническа принадлежност и бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на финголимод и финголимод фосфат не се различава при мъже и при жени, при пациенти с различна етническа принадлежност или при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

При индивиди с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (клас А, В и С по Child-Pugh) не се наблюдава промяна в C_{max} на финголимод, но AUC на финголимод се повишава съответно с 12%, 44% и 103%. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), C_{max} на финголимод фосфат намалява с 22%, докато AUC не се променя значително. Фармакокинетиката на финголимод фосфат не е оценявана при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Видимият полуживот на елиминиране не се променя при индивиди с леко чернодробно увреждане, но се удължава с около 50% при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Финголимод не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.3). Финголимод трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Клиничният опит и информацията относно фармакокинетиката при пациенти на възраст над 65 години са ограничени. Гаксеним трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (на възраст 10 години и повече) концентрацията на финголимод фосфат се повишава по ясен дозозависим начин в интервала между 0,25 mg и 0,5 mg.

Концентрацията на финголимод фосфат в стационарно състояние е приблизително ниска при педиатричните пациенти (на възраст 10 години и повече) при ежедневна



приложение на 0.25 mg или 0.5 mg финголимод в сравнение с концентрацията при възрастни пациенти, лекувани с финголимод 0.5 mg веднъж дневно.

Липсват данни при педиатрични пациенти на възраст под 10 години.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на финголимод е оценяван при мишки, плъхове, кучета и маймуни. При прилагане в дози от 0,15 mg/kg и повече, превишаващи приблизително 4-пъти горната граница на експозицията (AUC) при хора, при дневна доза от 0,5 mg основните прицелните органи са били лимфната система (лимфопения и лимфоидна атрофия), белите дробове (увеличаване на теглото им, гладкомускулна хипертрофия на бронхо-алвеоларната връзка) и сърцето (негативен хронотропен ефект, повишаване на кръвното налягане, периваскуларни промени и миокардна дегенерация) при отделни видове; кръвоносните съдове (вазопатия) само при плъхове.

Няма данни за карциногенност в хода 2-годишно биологично изследване при плъхове при перорално прилагане на финголимод в доза до максимално поносимата от 2,5 mg/kg, съответстваща приблизително на 50-пъти над достиганата при хора системна експозиция (AUC) при доза от 0,5 mg. Независимо от това, в хода на едно 2-годишно проучване при мишки, е наблюдавана повишена честота на злокачествен лимфом при прилагане на дози от 0,25 mg/kg и по-високи, съответстващи приблизително на 6-пъти над достиганата при хора системна експозиция (AUC) при дневна доза от 0,5 mg.

В проучванията при животни финголимод не проявява мутагенен или кластогенен потенциал.

Финголимод не повлиява броя/подвижността на сперматозоидите или фертилитета при мъжки и женски плъхове при прилагане на най-високата изпитвана доза (10 mg/kg), съответстваща приблизително на 150-пъти над достиганата при хора системна експозиция (AUC) при дневна доза от 0,5 mg.

Финголимод е тератогенен при плъхове при прилагане в дози от 0,1 mg/kg или по-високи. Лекарствената експозиция при плъхове при тази доза е подобна на тази при пациенти при терапевтичната доза (0,5 mg). Най-честите фетални органни малформации включват персистиращ трункус артериозус и междукामерен септален дефект. Наличието на тератогенен потенциал при зайци не може да бъде напълно оценено, независимо от това, при прилагане в дози от 1,5 mg/kg и повече се наблюдава повишена ембрио-фетална смъртност, а при прилагане в дози от 5 mg/kg се наблюдава намаляване на броя на жизнеспособните фетуси, както и забавяне на растежа на фетуса. Лекарствената експозиция при зайци при тези дози е подобна на тази при пациентите.

При плъхове преживяемостта на F1 поколението през ранния неонатален период е намалена, при прилагане на дози, които не причиняват майчина токсичност. Въпреки че теглото, развитието, поведението и фертилитета на F1 не се повлияват от лечението с финголимод.

Финголимод се екскретира в млякото на животни, при които се прилага по време на лактация, в концентрация 2 до 3-пъти по-висока от установената в плазмата на майките. Финголимод и неговите метаболити преминават през плацентарната бариера при плъхове.



Проучвания при ювенилни животни

Резултатите от две проучвания за токсичност при ювенилни плъхове показват леки невроповеденчески отклонения, забавено сексуално съзряване и понижен имунен отговор при многократно стимулиране с хемоцианин, изолиран от Keyhole limpet (KLH), които не се считат за нежелани. Като цяло свързаните с лечението ефекти на финголимод при ювенилни животни са сравними с наблюдаваните при възрастни плъхове при подобни дозови нива, с изключение на промените в костната минерална плътност и невроповеденческите отклонения (намалена реакция на стряскащи шумове), наблюдавани при дози 1.5 mg/kg и по-високи при ювенилните животни, и липсата на гладкомускулна хипертрофия в белия дроб при ювенилните плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

калциев хидрогенфосфат дихидрат
кроскармелоза натрий
хидроксипропилцелулоза (E463)
магнезиев стеарат (E470b)

Обвивка на капсулата

Тяло

желатин
титанов диоксид (E171)

Капаче

желатин
титанов диоксид (E171)
жълт железен оксид (E172)

Печатно мастило

шеллак (E904)
пропиленгликол (E1520)
черен железен оксид (E172)
калиев хидроксид (E525)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

за PVC/PVDC/алуминий блистери

3 години

за PVC/PE/PVDC/алуминий блистери

2 години



6.4. Специални условия на съхранение

За PVC/PVDC/алуминий блистери

Да не се съхранява над 30°C.

За PVC/PE/PVDC/алуминий блистери

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение..

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Опаковките от PVC/PVDC/алуминий блистер и PVC/PE/PVDC/алуминий блистер съдържат 28 или 98 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20220324

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12.12.2022

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА 04/2025

