

Fingolimod w leczeniu stwardnienia rozsianego — aspekty praktyczne

Halina Bartosik-Psujek¹, Krzysztof Selmaj²

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, SPSK nr 4

²Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, USK nr 1

STRESZCZENIE

Fingolimod — analog fosforanu-1 sfingozyny (S1P, *sphingosine-1-phosphate*) — jest czynnościowym antagonistą receptora S1P, a jego głównym efektem farmakodynamicznym jest odwracalne zatrzymanie limfocytów w węzłach chłonnych. Fingolimod został zarejestrowany w Unii Europejskiej jako pierwszy preparat doustny do leczenia chorych na stwardnienie rozsiane. Na podstawie wyników szeroko zakrojonego programu badań klinicznych należy uznać fingolimod za lek skuteczny, znacznie zmniejszający aktywność rzutową choroby, w porównaniu z placebo oraz interferonem beta. Wskazaniami do leczenia fingolimodem są wysoka aktywność choroby, mimo wcześniejszego leczenia modyfikującego jej przebieg, oraz ciężka, szybko postępująca postać stwardnienia rozsianego.

W niniejszym artykule omówiono mechanizm działania fingolimodu, dane kliniczne dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa oraz praktyczne aspekty jego stosowania.

Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (1): 36–43

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, fingolimod, ośrodkowy układ nerwowy

Podstawowe informacje na temat fingolimodu

Mechanizm działania

Fingolimod jest analogiem fosforanu-1 sfingozyny (S1P, *sphingosine-1-phosphate*), który po fosforylacji przez kinazę sfingozynową wiąże się z receptorami S1P na komórkach docelowych, w tym komórkach układu immunologicznego.

Lek, wiążąc się z receptorem S1P, powoduje jego pobudzenie, a następnie internalizację i w konsekwencji czynnościową inaktywację, co w rezultacie hamuje przekaznictwo zależnego od receptora S1P. Fingolimod może być określony jako czynnościowy antagonist receptoru S1P.

Receptory S1P znajdują się na limfocytach i w sposób istotny kontrolują okres ich przebywania w węzłach chłonnych. Niska ekspresja receptorów S1P powoduje zatrzymanie limfocytów w węzłach i ich „edukację” immunologiczną. Warunkiem koniecznym do opuszczenia węzłów chłonnych jest zwiększona ekspresja receptorów S1P na limfocytach i ich interakcja z S1P w płynach tkankowych. Działanie fingolimodu powoduje zmniejszoną ekspresję receptorów S1P na limfocytach i ich zatrzymanie w węzłach chłonnych. Istotne jest to, że sama funkcja immunologiczna limfocytów nie zmienia się. Zważywszy na to, że krążące limfocyty stanowią około 2% całkowitej liczby limfocytów, zatrzymanie to nie wiąże się z objawami limfadenopatii.

W wyniku zatrzymania limfocytów w węzłach chłonnych pod wpływem działania fingolimodu dochodzi do ich redystrybucji i zmniejszenia liczby limfocytów krążących we krwi, w tym przede wszystkim limfocytów naiwnych i centralnych komórek pamięci (TCM, *central memory T cells*). Do tej ostatniej populacji należą limfocyty autoreaktywne, które uczestniczą w procesach zapalnych toczących się w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w stwardnieniu rozsianym. Receptory S1P wykazują mniejszy wpływ na kontrolę przemieszczania się efektorowych limfocytów pamięci (TEM, *effector memory T cells*) i dlatego limfopenia wywołana leczeniem fingolimodem nie wiązała się z istotnie zwiększoną ogólną częstością zakażeń w badaniach klinicznych [1].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Selmaj

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny

ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź

tel.: 42 677 66 78, faks: 42 678 22 93

e-mail: kselmaj@afazja.am.lodz.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 1, 36–43

Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.

Copyright © 2015 Via Medica

Główny efekt kliniczny stosowania leku polega na obniżeniu liczby limfocytów we krwi obwodowej do 20–30% wartości wyjściowej. Fingolimod nie wpływa na liczbę monocytów we krwi obwodowej. U pacjentów po długotrwałym stosowaniu leku obserwowano obniżenie liczby neutrofilów do około 80% wartości wyjściowej [2].

Farmakokinetyka i farmakodynamika

Po podaniu doustnym fingolimod wchłania się powoli i osiąga maksymalne stężenie we krwi w ciągu 12–16 godzin. Spożycie pokarmów nie wpływa na stężenie fingolimodu we krwi. Średni okres półtrwania wynosi 6–9 dni. Po zaprzestaniu leczenia całkowite usunięcie fingolimodu z organizmu następuje w okresie 6 tygodni, natomiast liczba limfocytów we krwi obwodowej wraca do normy w czasie 1–2 miesięcy.

Fingolimod jest metabolizowany przez wielofunkcyjną oksygenazę CYP P450 4F2. Dowiedziano jednak, że w jego metabolizmie uczestniczą także CYP 3A4 P450, w związku z tym inhibitory CYP 3A4 (np. inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, klarytromycyna lub telitromycyna) mogą powodować wzrost stężenia fingolimodu. Ani dializa, ani wymiana osocza nie powodują całkowitego usunięcia leku z organizmu.

Postać leku i dawkowanie

Fingolimod jest dostępny w postaci kapsułek do podawania doustnego w dawce 0,5 mg. Lek jest przeznaczony do przyjmowania raz dziennie, niezależnie od posiłków.

Dane na temat skuteczności klinicznej

Skuteczność kliniczną fingolimodu wykazano w dwóch badaniach klinicznych u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*). Do obu badań włączono pacjentów, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły co najmniej dwa rzuty choroby lub co najmniej jeden rzut w ostatnim roku, a stopień niesprawności oceniono w rozszerzonej skali niesprawności ruchowej (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*), przy czym liczba punktów wyniosła 0–5,5.

Badanie FREEDOMS (*FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in MS*) było trwającym 2 lata, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem III fazy, kontrolowanym placebo, z udziałem 1272 pacjentów (425 pacjentów otrzymywało 0,5 mg i 429 pacjentów otrzymywało 1,25 mg fingolimodu,

a 418 pacjentów było w grupie przyjmującej placebo). Mediany wartości wyjściowych we wszystkich grupach były porównywalne i wynosiły: wiek 37 lat, czas trwania choroby 6,7 roku, liczba punktów w EDSS — 2,0. W badaniu tym wykazano, że fingolimod w dawce 0,5 mg istotnie zmniejszał roczny wskaźnik rzutów choroby względem placebo o 54%, a ryzyko postępu niesprawności potwierdzonego w okresie 3-miesięcznym — o 32% względem placebo. Fingolimod zmniejszał również istotnie aktywność choroby mierzoną za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), a także stopień zaniku mózgu w badaniu tą metodą [3].

Badanie TRANSFORMS (*Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis*) było trwającym rok, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniem III fazy kontrolowanym interferonem beta-1a, z udziałem 1280 pacjentów (429 pacjentów otrzymywało 0,5 mg i 420 otrzymywało 1,25 mg fingolimodu, a 431 pacjentów było w grupie otrzymującej interferon beta-1a, w dawce 30 µg we wstrzyknięciu domięśniowym raz/tydz.). Mediany wartości wyjściowych we wszystkich grupach były porównywalne i wynosiły: wiek 36 lat, czas trwania choroby 5,9 roku, liczba punktów w EDSS — 2,0. W badaniu tym dowiedziano, że fingolimod w dawce 0,5 mg istotnie zmniejszał roczny wskaźnik rzutów o 52% względem interferonu beta, a także wpływał istotnie na aktywność choroby w badaniu MRI oraz na stopień rozwoju atrofi mózgu. Nie stwierdzono natomiast różnicy w zakresie wpływu fingolimodu na postęp niesprawności neurologicznej w porównaniu z grupą leczoną interferonem beta, tym niemniej zaobserwowano istotny wpływ na wartości w poszczególnych skalach złożonego wskaźnika oceny stanu sprawności (MSFC, *multiple sclerosis functional composite*) [4].

Ponieważ w obu powyższych badaniach nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie skuteczności między dawką 1,25 a 0,5 mg fingolimodu, zaś dawka 0,5 mg była lepiej tolerowana, to do leczenia stwardnienia rozsianego została zarejestrowana tylko mniejsza dawka leku (0,5 mg).

Skuteczność fingolimodu potwierdzono również w innym badaniu III fazy FREEDOMS II — trwającym 2 lata, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1083 pacjentów. Oprócz danych z badań III fazy dostępne są również dane dotyczące mniejszej grupy pacjentów

z okresu przedłużonej obserwacji w badaniu II fazy. W tym badaniu oceniano większe niż zarejestrowana dawki fingolimodu. Dane te wskazują, że efekt terapeutyczny fingolimodu pozostaje stabilny przez co najmniej 7 lat, przy czym nie obserwowano niepożądanych efektów związanych z bezpieczeństwem charakterystycznych dla długotrwałego stosowania leków [5].

Fingolimod uzyskał w Unii Europejskiej (UE) rejestrację do stosowania u pacjentów nieodpowiadających na leczenie interferonem beta oraz u pacjentów z agresywnie postępującym stwardnieniem rozsianym. Populacja wskazana w dokumentach rejestracyjnych różni się zatem znacznie od populacji, w której badano lek (*patrz „Wskazania do stosowania”*). W związku z tym przeprowadzono analizę *post hoc* skuteczności leku na podstawie danych z powyższych badań w odniesieniu do populacji zarejestrowanego wskazania. Z analizy tej wynika, że skuteczność fingolimodu u pacjentów nieodpowiadających na leczenie interferonem beta była istotnie lepsza w zakresie wpływu na aktywność rzutową choroby — zarówno w odniesieniu do placebo, jak i interferonu beta (w przypadku braku odpowiedzi klinicznej na interferon stwierdzono redukcję aktywności rzutowej odpowiednio o 71% i 61%, natomiast w przypadku braku odpowiedzi klinicznej i radiologicznej [MRI] — odpowiednio o 62% i 61%). U wcześniej nieleczonych pacjentów z agresywnym postępem choroby stwierdzono istotną przewagę fingolimodu nad placebo (redukcja rocznego wskaźnika rzutów o 67%); w porównaniu z interferonem beta różnica ta nie była istotna statystycznie. Porównanie to, jakkolwiek mające oczywiste ograniczenia, wskazuje, że fingolimod powinien być preferowanym lekiem, zwłaszcza u pacjentów niereagujących na leczenie pierwszego rzutu [6].

Wskazania do stosowania fingolimodu

W UE, w tym w Polsce, fingolimod zarejestrowano do stosowania w następujących grupach chorych na RRMS:

1) pacjenci z wysoką aktywnością choroby, mimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg. Tych pacjentów można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby, definiowana jako:

- co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej dziewięć hiperintensywnych zmian T2-zależnych w obrazach MRI mózgu lub co najmniej jedna zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu albo
 - niezmienną lub zwiększoną częstość rzutów lub ciężkie rzuty w porównaniu z poprzednim rokiem;
- 2) pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS definiowaną jako:
- dwa lub więcej rzutów powodujących istotną niesprawność w ciągu jednego roku oraz
 - jedna lub więcej zmian podlegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian w obrazowaniu T2-zależnym, w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI [2].

Przeciwwskazania do stosowania oraz środki ostrożności dotyczące stosowania fingolimodu

Przeciwwskazania

Fingolimodu nie należy stosować u następujących pacjentów:

- z rozpoznanymi zespołami niedoboru odporności;
- z odpornością upośledzoną w wyniku działania stosowanych obecnie lub w przeszłości leków immunosupresyjnych;
- z przewlekłymi zakażeniami (zwłaszcza wirusowego zapalenia wątroby [WZW] typu B, WZW C oraz gruźlicą);
- z ciężkimi aktywnymi zakażeniami;
- z nowotworami złośliwymi (poza rakiem podstawnokomórkowym skóry);
- z ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh C); u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B) należy zachować szczególną ostrożność;
- u pacjentów przyjmujących leki przeciwwirusowe klasy Ia (np. chinidynę, ajmalinę, dizopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalolol);
- u pacjentów, którzy nie przeżyli ospy wietrznej lub nie zostali przeciw niej zaszczepieni i nie występują u nich przeciwciała przeciw wirusowi ospy wietrznej (VZV, *varicella-zoster virus*);
- u pacjentek w ciąży oraz karmiących piersią [2].

Przeciwwskazania względne

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego *Gilenya*[®] u pacjentów w następujących stanach klinicznych:

- blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia, choroba węzła zatokowego (zespół chorej zatoki [SSS, *sick sinus syndrome*]) lub blok zatokowo-przedsionkowy;
- istotne wydłużenie QT (QTc > 470 ms u kobiet lub > 450 ms u mężczyzn);
- u pacjentów z objawową bradykardią w wywiadzie lub nawracającymi omdleniami, z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń mózgowych, zawałem serca w wywiadzie, zastoinową niewydolnością krążenia, zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub ciężkim zespołem bezdechu sennego;
- u pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwaritmiczne lub zwalniające rytm serca:
 - leki antyarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna lub dyzopiramid) lub III (np. amiodaron, sotalol);
 - leki beta-adrenolityczne i antagoniści wapnia zwalniający rytm serca (np. werapamil, diltiazem);
 - inne substancje, które mogą zwalniać rytm serca (np. iwabradyna, digoksyna, antagoniści cholinesterazy czy pilokarpina).

U tych pacjentów leczenie preparatem *Gilenya*[®] można rozważyć jedynie wtedy, gdy przewidywane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. U takich osób należy **przeprowadzić konsultację kardiologiczną przed planowanym rozpoczęciem leczenia**, obejmującą — jeśli to możliwe — zmianę stosowanego leczenia na takie, które nie powoduje zwolnienia rytmu serca. W przypadku rozważania leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] u takich pacjentów, zaleca się ich kontrolę przynajmniej do następnego dnia po przyjęciu leku.

Fingolimodu nie należy stosować u pacjentów z obrzękiem płamki siatkówki. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płamki lek należy stosować ostrożnie u chorych na cukrzycę oraz osób z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie [2].

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność, stosując fingolimod u pacjentów z ciężkimi schorzeniami układu oddechowego, zwłóknieniem płuc lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*).

Nie zbadano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania fingolimodu u dzieci w wieku 0–18 lat.

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem

Ocena i kwalifikacja pacjenta do leczenia

Ocena i kwalifikacja pacjenta do leczenia fingolimodem obejmuje następujące elementy:

- ocenę danych z wywiadu — schorzenia towarzyszące, nawracające infekcje, dotychczasowa terapia, obecnie przyjmowane leki;
- badanie neurologiczne z oceną w EDSS;
- kwalifikację pacjenta zgodnie z aktualnymi wskazaniami i przeciwwskazaniami;
- informację o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;
- zapoznanie się przez pacjenta z materiałami edukacyjnymi z pisemnym potwierdzeniem tego faktu.

Badania dodatkowe przed rozpoczęciem leczenia

Do koniecznych badań dodatkowych przed rozpoczęciem leczenia należą:

1) badania laboratoryjne:

- wymagane (obligatoryjne):
 - morfologia krwi z rozmazem,
 - ocena czynności wątroby (pomiar stężeń aminotransferazy asparaginianowej [AspAT, *aspartate aminotransferase*], aminotransferazy alaninowej [AlAT, *alanine aminotransferase*], gamma-glutamylotranspeptydazy [GGTP, *gamma-glutamyl transpeptidase*], bilirubiny),
 - test ciążowy u kobiet,
 - u pacjentów, którzy nie przebyli ospy wietrznej bądź nieszczepionych przeciw VZV i półpaścowi: przeciwciała anty-VZV — w wywiadzie; w przypadku ujemnego wyniku pacjenta należy zaszczerpić szczepionką przeciw VZV, a rozpoczęcie leczenia odroczyć o co najmniej 4 tygodnie od momentu zakończenia szczepienia po potwierdzeniu obecności przeciwciał,
 - badania serologiczne w kierunku WZW tyłu B i C u pacjentów z wywiadem sugerującym choroby wątroby;
- opcjonalne (fakultatywne) — badanie w kierunku infekcji ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) (u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka);

2) badania obrazowe:

- MRI głowy przed podaniem środka kontrastowego i po jego podaniu (30 dni przed rozpoczęciem leczenia),

- RTG klatki piersiowej u pacjentów z gruźlicą w wywiadzie lub objawami sugerującymi rozpoznanie gruźlicy [7];
- 3) inne badania dodatkowe i konsultacje:
- konsultacja kardiologiczna — konieczna u każdego pacjenta z wywiadem kardiologicznym,
 - konsultacja okulistyczna w celu wykluczenia obrzęku płamki żółtej u pacjentów z cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka,
 - konsultacja dermatologiczna — ocena ewentualnych zmian nowotworowych skóry,
 - konsultacja pulmonologiczna u pacjentów z chorobami płuc w wywiadzie.

Zmiana leczenia na fingolimod u chorych otrzymujących inne preparaty immunomodulacyjne

Zmiany leczenia z innego leku na fingolimod należy dokonywać zgodnie z poniższymi zasadami:

- pacjenci leczeni wcześniej interferonem beta lub octanem glatirameru — zmiana leczenia na fingolimod może być przeprowadzona natychmiast, z wyjątkiem sytuacji, w których w związku ze stosowanym leczeniem doszło do zmian w morfologii krwi (np. spadku liczby limfocytów u pacjentów leczonych interferonem) lub próbach czynnościowych wątroby;
- pacjenci leczeni wcześniej natalizumabem — ze względu na możliwość addycyjnego działania na układ odpornościowy należy zachować przynajmniej 3-miesięczny odstęp między terapią natalizumabem a leczeniem fingolimodem;
- pacjenci leczeni fumaranem dimetylu — leczenie fingolimodem można rozpocząć po powrocie wyników badania morfologii krwi do stanu sprzed leczenia;
- pacjenci leczeni teriflunomidem — eliminacja teriflunomidu z osocza może trwać nawet do 2 lat. Zaleca się przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teriflunomidu zgodnie z zaleceniami producenta leku lub zachowanie co najmniej 3,5-miesięcznego odstępu między zakończeniem leczenia teriflunomidem i włączeniem leczenia fingolimodem;
- pacjenci leczeni wcześniej mitoksantronem, azatiopryną, metotreksatem — leczenie fingolimodem można rozpocząć jedynie w sytuacji, gdy istnieje potwierdzona klinicznie pewność pełnego ustąpienia działania stosowanej wcześniej terapii na układ odpornościowy;
- pacjenci leczeni wcześniej alemtuzumabem lub kladrybiną — zmiana leczenia po wcześniejszym potwierdzeniu powrotu stanu układu

odpornościowego pacjenta do normy. Obecnie brakuje jednoznacznych danych odnośnie okresu przerwy, po którym można rozpocząć podawanie fingolimodu. Zaleca się utrzymanie przerwy przez co najmniej 3 lata od momentu odstawienia alemtuzumabu lub kladrybiny;

- pacjenci leczeni uprzednio lekami badanymi w ramach badań klinicznych — zależnie od badanego leku, po wcześniejszym potwierdzeniu powrotu stanu układu odpornościowego pacjenta do normy [7].

Decyzja o podjęciu leczenia fingolimodem po wcześniejszej terapii mitoksantronem, azatiopryną, metotreksatem, alemtuzumabem, kladrybiną czy lekami eksperymentalnymi badanymi w ramach badań klinicznych powinna być poparta wykonaniem pełnej morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczeniem liczby limfocytów T CD4, limfocytów T CD8 i limfocytów B CD19 w celu oceny stanu układu odpornościowego.

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki

Fingolimod, poprzez bezpośredni wpływ na receptory S1P zlokalizowane w układzie bodźcowoprzewodzącym serca, sprzężone z kanałem potasowym GIRK (*G protein-activated inwardly rectifying K*), wywiera ujemne działanie chronotropowe i inotropowe. W związku z tym u pacjentów po podaniu pierwszej dawki fingolimodu dochodzi do zwolnienia akcji serca, a w niektórych przypadkach może wystąpić blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, natomiast w sporadycznych przypadkach — również III stopnia [1]. Ze względu na mechanizm działania fingolimodu, jego efekt chrono- i inotropowy osiąga swoje maksimum w ciągu 6 godzin od podania pierwszej dawki leku, a następnie zmniejsza się w trakcie leczenia, aby ustąpić w ciągu około miesiąca ciągłego leczenia.

W listopadzie 2011 roku doszło do nagłego zgonu pacjentki w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia pierwszej dawki fingolimodu [8]. Pacjentka była ponadto leczona metoprololem i amlodipiną z powodu nadciśnienia tętniczego. Przyczyna tego zdarzenia nie jest znana, a związku między stosowaniem fingolimodu i zgonem chorej jednoznacznie nie potwierdzono [8]. Opisano również kilkanaście innych przypadków nagłych i niewyjaśnionych zgonów, najczęściej dotyczących pacjentów obarczonych czynnikami ryzyka naczyniowego lub przyjmujących określone leki, w odniesieniu do których ryzyko działania kardiodepresyjnego fingolimodu jest większe

(patrz „Przeciwwskazania względne”). Dlatego zarówno amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), jak i Europejska Agencja ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zalecają następujące środki ostrożności:

- bezpośrednio przed podaniem pierwszej dawki leku — zapis elektrokardiograficzny (EKG) z 12 odprowadzeń. Zapis powinien być wykonany w spoczynku, z wyeliminowaniem czynników stresujących dla pacjenta, po co najmniej 10-minutowym odpoczynku w pozycji siedzącej lub leżącej w celu wyeliminowania tachykardii wywołanej wysiłkiem lub czynnikami emocjonalnymi;
- w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu pierwszej dawki fingolimodu — ciągle monitorowanie EKG, z możliwością natychmiastowego wykrycia wystąpienia zaburzeń rytmu lub przewodzenia oraz co najmniej co godzinę kontrola rytmu serca i ciśnienia tętniczego (należy udokumentować przeprowadzenie tych badań w dokumentacji pacjenta);
- zapis EKG z 12 odprowadzeń po zakończeniu 6-godzinnego okresu obserwacji.

Zapis EKG powinna ocenić kompetentna osoba (internista, kardiolog).

Jeśli pod koniec 6-godzinnego okresu monitorowania rytm serca u pacjenta jest najwolniejszy od momentu podania dawki leku, to monitorowanie należy przedłużyć co najmniej o 2 kolejne godziny lub dłużej — do momentu gdy częstość rytmu serca zacznie wzrastać.

W przypadku wystąpienia istotnego wpływu na układ krążenia obserwację pacjenta należy przedłużyć do czasu ustąpienia tego wpływu, nie krócej jednak niż do następnego dnia. Kryteria przedłużenia obserwacji:

- wystąpienie w **dowolnym momencie** podczas 6-godzinnego okresu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu **bloku serca III stopnia lub pacjent wymaga interwencji farmakologicznej** (1 przypadek w badaniach klinicznych) [9];
- obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji:
 - rytm serca poniżej 45/min (ok. 1,4% przypadków wg danych z badań klinicznych) [9],
 - wydłużenie odstępu QT ponad 500 ms (2 przypadki w badaniach klinicznych) [9],
 - utrzymujący się nowo rozpoznany blok serca II stopnia typu Mobitz I (0,2%)

[9] lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia.

U takich pacjentów konieczna jest konsultacja kardiologiczna (bądź internistyczna) w celu oceny bezpieczeństwa dalszego leczenia fingolimodem. W przypadku wątpliwości należy rozważyć zmianę leczenia [7]. Ponadto, jeśli pacjent po podaniu pierwszej dawki fingolimodu wymagał interwencji farmakologicznej z powodu zaburzeń rytmu i/lub przewodzenia, podanie następnej dawki musi być przeprowadzone w warunkach kontroli, jak przy pierwszej dawce.

W związku z powyższym inicjacja (lub reinicjacja) leczenia fingolimodem musi być przeprowadzona w warunkach zapewniających dostępność EKG, kardiomonitora oraz konsultacji internistycznej lub kardiologicznej i zestawu przeciwwstrząsowego, a w razie potrzeby stosowne jest przedłużenie okresu monitorowania. W przypadku wystąpienia u pacjenta istotnej klinicznie bradykardii wymagającej interwencji farmakologicznej rekomendowane postępowanie obejmuje pozajelitowe podanie atropiny bądź izoprenaliny. W przypadku pacjentów obarczonych kardiologicznymi czynnikami ryzyka (patrz „Przeciwwskazania względne”) obserwację po pierwszej dawce fingolimodu obowiązkowo należy prowadzić do następnego dnia po włączeniu (lub ponownym włączeniu) leczenia. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne fingolimodu, powyższy sposób monitorowania należy zawsze stosować również wtedy, gdy leczenie fingolimodem tymczasowo wstrzymano i gdy przerwa w leczeniu trwała dłużej niż:

- jeden dzień u pacjentów leczonych fingolimodem 14 dni lub krócej;
- tydzień u pacjentów leczonych 15–28 dni;
- 2 tygodnie u pacjentów leczonych ponad 28 dni.

W przypadku przerwy w terapii trwającej krócej leczenie należy kontynuować zgodnie z planem [2].

Monitorowanie leczenia fingolimodem

Ocena kliniczna

Pacjenci leczeni fingolimodem powinni pozostawać pod stałą opieką lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego i powinni być oceniani neurologicznie nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Badania laboratoryjne

Badanie morfologii krwi powinno się odbywać w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie

nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych. W przypadku gdy liczba limfocytów zmniejszy się poniżej 200/ μ l, oznaczenie należy powtórzyć w okresie maksymalnie 2 tygodni i jeśli wynik ten się potwierdzi — odstawić fingolimod. Ponowne włączenie leku jest możliwe, o ile liczba limfocytów we krwi obwodowej przekroczy wartość 500/ μ l.

Ocena czynności wątroby (AspAT, AlAT, GGTP, bilirubina) powinna następować w 1., 3., 6., 9., i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych. U około 8% pacjentów leczonych fingolimodem dochodzi do podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych do wartości ponad 3 razy powyżej górnej granicy normy (ULN, *upper limit of normal*), a u około 2% — ponad 5 razy ULN. W przypadku podwyższenia się aktywności transaminaz do ponad 5 razy ULN należy skontrolować wyniki badań enzymów wątrobowych w ciągu tygodnia, a w przypadku utrzymywania się wysokich stężeń enzymów ponad 5 razy ULN — odstawić fingolimod. Ponowne włączenie leczenia fingolimodem możliwe jest po powrocie aktywności transaminaz do normy; w przypadku ponownego wzrostu aktywności transaminaz powyżej 5 razy ULN, przy braku innych zidentyfikowanych i możliwych do opanowania przyczyn takiego stanu, lek należy odstawić na stałe.

Badania obrazowe

Badanie MRI głowy przed podaniem środka kontrastowego i po jego podaniu powinno być przeprowadzone po każdym 12 miesiącach leczenia fingolimodem oraz w przypadku jakichkolwiek nietypowych objawów klinicznych.

Inne badania dodatkowe/konsultacje

Po 3–4 miesiącach leczenia oraz w przypadku jakichkolwiek zaburzeń widzenia, każdy pacjent leczony fingolimodem musi być poddany ocenie okulistycznej w celu wykluczenia obrzęku plamki żółtej. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka (cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej w wywiadzie) konsultacje należy przeprowadzać okresowo, zależnie od decyzji okulisty (nie rzadziej niż raz w roku) [10].

Należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze. W badaniach klinicznych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mm Hg

(6,1% pacjentów). Zwiększenie to po raz pierwszy odnotowywano po około miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku.

Po każdym 12 miesiącach leczenia fingolimodem powinny się odbyć konsultacje:

- dermatologiczna — u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju nowotworów skóry;
- pulmonologiczna razem ze spirometrią — u pacjentów z chorobami układu oddechowego.

Leczenie rzutu

U pacjentów leczonych fingolimodem rzuty stwardnienia rozsianego należy leczyć według ogólnie przyjętych zasad.

Dodatkowe leczenie immunomodulujące

U pacjentów leczonych fingolimodem nie wolno stosować żadnych innych leków modyfikujących przebieg choroby ani immunomodulujących.

Zakończenie leczenia fingolimodem

Czas trwania leczenia

Obecnie nie wiadomo, jaki powinien być maksymalny czas leczenia fingolimodem. Dostępne dane wskazują, że efekt terapeutyczny tego leku jest stabilny przez co najmniej 7 lat oraz nie pojawiają się nowe działania niepożądane związane z długotrwałą terapią. Wobec powyższego leczenie fingolimodem można kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyści i nie pojawiają się poważne działania niepożądane. Skuteczność leczenia fingolimodem należy oceniać po każdym pełnych 12 miesiącach leczenia. U chorych odpowiadających na to leczenie można je przedłużać o kolejne 12 miesięcy.

Przerywanie leczenia

Leczenie należy przerwać, jeśli:

- ocena kliniczna i radiologiczna wskazują na brak skuteczności leczenia fingolimodem lub przebieg choroby zmienił się na wtórnie postępujący;
- pacjentka zajdzie w ciążę;
- utrzymuje się spadek liczby limfocytów poniżej $0,2 \times 10^9/l$;
- utrzymuje się zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej 5-krotności ULN lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy;
- wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niepoddające się rutynowemu postępowaniu.

Zmiana leczenia z fingolimodu na inne terapie

Efekt kliniczny w postaci obniżenia liczby limfocytów obwodowych we krwi utrzymuje się do 2 miesięcy po odstawieniu fingolimodu. Z tego względu ewentualne rozpoczęcie innej terapii modyfikującej przebieg choroby należy odroczyć o co najmniej 2 miesiące od momentu odstawienia fingolimodu, uprzednio weryfikując liczbę limfocytów we krwi obwodowej.

Sytuacje szczególne

Ciąża i laktacja

Ciąża i laktacja stanowią ściśle przeciwwskazanie do stosowania fingolimodu. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą w okresie leczenia stosować obowiązkowo skuteczną antykoncepcję. Ponieważ po zakończeniu leczenia eliminacja fingolimodu z organizmu trwa przez około 2 miesiące, to pacjentka powinna odstawić lek co najmniej 3 miesiące przed planowanym zajściem w ciążę.

Niepożądana ciąża w trakcie leczenia fingolimodem nie stanowi bezwzględnie wskazania do przerwania ciąży. W tym przypadku lek należy niezwłocznie odstawić. Każdy przypadek ciąży u pacjentki leczonej fingolimodem należy zgłaszać do producenta leku — firmy *Novartis*.

Nie wykazano interakcji między fingolimodem a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Fingolimod prawdopodobnie nie wpływa na zmniejszenie płodności.

Szczepienia ochronne

Skuteczność szczepienia może być ograniczona w trakcie leczenia fingolimodem oraz w okresie do 2 miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiedź immunologiczna na szczepienia jest nieco słabsza niż w populacji ogólnej, ale większość pacjentów szczepionych w trakcie leczenia fingolimodem spełniała kryteria wymaganej protekcji na podstawie analizy przeciwciał powstających po szczepieniu [11]. W trakcie stosowania leku należy unikać podawania szczepionek żywych atenuowanych [2].

Zakażenia a fingolimod

Leczenia fingolimodem nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi, ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami. W przypadku wystąpienia ostrego zakażenia w trakcie leczenia fingolimodem, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie

postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne; w szczególności dotyczy to przypadków podejrzenia zakażenia herpeswirusami (np. wywołanego przez VZV oraz opryszczkowego zapalenia mózgu). W przypadku wystąpienia objawów upośledzenia odporności (wzrost częstości występowania zakażeń, aktywacja wirusów latentnych, zakażenia oportunistyczne) należy niezwłocznie przerwać podawanie fingolimodu.

Wśród pacjentów leczonych fingolimodem zgłoszono 2 przypadki zespołu hemofagocytarnego (HPS, *hemophagocytic syndrome*) zakończone zgonem (oba w przebiegu zakażeń). Zespół hemofagocytarny to rzadka choroba związana z nadmiernie wyrażoną reakcją zapalną, opisywana w związku z zakażeniami (np. zakażenia wirusem Epsteina-Barr) oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi. Szybkie rozpoznanie HPS jest bardzo ważne, ponieważ wczesne rozpoczęcie leczenia tego zespołu i/lub choroby podstawowej (np. infekcji wirusowej) poprawia rokowanie [2, 12].

PIŚMIENNICTWO

1. Chun J., Hartung H.P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin. Neuropharmacol.* 2010; 33: 91–101.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf. Aktualizacja z 24 lipca 2014.
3. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i wsp.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 387–401.
4. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G. i wsp. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 402–415.
5. Montalban X., Comi G., Antel J. i wsp. Long-term (> 7 year) efficacy and safety data from a phase II extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. Plakat 348, ENS 2012.
6. Havrdova E., Kappos L., Cohen J. i wsp. Clinical outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. Plakat 473, ECTRIMS 2011.
7. Fazekas F. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien. Med. Wochenschr.* 2012; 162: 354–366.
8. European Medicines Agency Press release, 20 kwietnia 2012, EMA/263105/2012. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/04/WC500125690.pdf.
9. DiMarco J.P., O'Connor P., Cohen J.A. i wsp. Fingolimod treatment initiation experience: Cardiac and Holter electrocardiogram findings from three phase 3 studies. Plakat 530, ECTRIMS 2012.
10. Jain N., Bhatti M.T. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management. *Neurology* 2012; 78: 672–680.
11. Kappos L., Mehling M., Arroyo R. i wsp. A randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84: 872–879.
12. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia 06.11.2013. Dostępne na: www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm284355.htm.