

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Accord 0,5 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Fingolimod Accord 0,5 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab fingolimoodvesinikkloriidi, mis vastab 0,5 mg fingolimoodile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Valget kuni valkjat pulbrit sisaldav helekollane ja läbipaistmatu/valge läbipaistmatu, suurus „3“ želatiinkapsel, mille kapslikaanele on trükitud „FO 0.5 mg“ ning kapslikehal on kollase tindiga trükitud kaks radiaalsuunas riba.

Üks kapsel on ligikaudu 15,8 mm pikk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Fingolimod Accord on näidustatud haigust modifitseeriva monoterapiiana väga aktiivse, retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks täiskasvanud patsientidele ja lastele alates 10 aasta vanusest:

- Patsiendid, kelle haigus on väga aktiivne vaatamata täielikule ja asjakohasele ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva raviga (erandid ja teave väljauhtumisperioodide kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- või
- Patsiendid, kellel on kiiresti välja kujunenud raske, retsidiveeruva kuluga SM, nt kaks või enam töövõimetust põhjustavat ägenemist aastas ja üks või enam gadoliinium-kontrasteeruvat kollet aju MRT-uuringul või oluliselt enam T2 kahjustuskoldeid võrreldes varasema hiljutise MRT-ülesvõttega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu pidevalt jälgima *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav Fingolimod Accord'i annus täiskasvanutele on üks 0,5 mg kapsel ööpäevas, manustatuna suukaudselt.

Soovitav annus lastele (10-aastased ja vanemad) sõltub kehakaalust:

- Lapsed kehakaaluga ≤ 40 kg: üks 0,25 mg kapsel ööpäevas, manustatuna suukaudselt.
- Lapsed kehakaaluga > 40 kg: üks 0,5 mg kapsel ööpäevas, manustatuna suukaudselt.

Lapsed, kes alustavad annustamist 0,25 mg kapslitega ja hiljem saavutavad püsiva kehakaalu üle 40 kg, peavad üle minema 0,5 mg kapslite peale.

Üleminekul 0,25 mg annuselt 0,5 mg peale, on soovitatav korrata samasugust esmase annuse manustamisega seotud jälgimist nagu ravi alustamisel.

Fingolimod Accord ei ole saadaval 0,25 mg tugevusega. Selle annuse jaoks tuleb kasutada teisi turul saadaval olevaid fingolimoodi sisaldavaid ravimpreparaate.

Fingolimod Accord'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Kapsleid tuleb alati neelata tervelt, ilma avamata.

Samasugune esimese annuse manustamisega seotud jälgimine, nagu ravi alustamisel on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse:

- 1 või enamaks päevaks esimese 2 ravinädala jooksul;
- rohkem kui 7 päevaks 3. ja 4. ravinädala jooksul;
- rohkem kui 2 nädalaks pärast ühekuulist ravi.

Kui ravi katkestatakse lühemaks ajaks, kui eespool loetletud, tuleb ravi jätkata järgmise tavapärase annusega (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Fingolimoodi tuleb kasutada ettevaatlikult 65-aastastel ja vanematel patsientidel ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkus

Fingolimoodi ei ole uuritud neerupuudulikkusega patsientidel SM-i uuringutes. Kliinilise farmakoloogia uuringute alusel ei ole kerge kuni raske neerupuudulikkusega patsientidel vajalik annuse kohandamine.

Maksapuudulikkus

Fingolimoodi ei tohi kasutada raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel (vt lõik 4.3). Kuigi kerge või mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, tuleb ravi alustamisel sellistel patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Fingolimoodi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 10 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Lastel vanuses 10...12 aastat on väga vähe andmeid (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Manustamisviis

See ravim on suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Immuunpuudulikkuse sündroom.
- Oportunistlike infektsioonide suurenenud riskiga patsiendid, sealhulgas nõrgenenud immuunsusega patsiendid (sealhulgas need, kes antud hetkel saavad immunosupressiivset ravi, või on nõrgenenud immuunsusega tulenevalt eelnevast ravist).
- Rasked aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid (hepatiit, tuberkuloos).
- Aktiivsed kasvajakad.
- Raske maksapuudulikkus (Child-Pugh' klass C).
- Patsiendid, kellel oli viimase 6 kuu jooksul müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, insult/transitoorne isheemiline atakk (TIA), (statsionaarset ravi vajav) dekompenseeritud

- südamepuudulikkus või New York Heart Association (NYHA) III/IV klassi südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Raske südamearütmiaga patsiendid, kes vajavad antiarütmilist ravi Ia või III klassi antiarütmikumidega (vt lõik 4.4).
 - Teise astme Mobitzi II tüüpi antrioventrikulaarse (AV) blokaadi või kolmanda astme AV blokaadi või siinussõlme nõrkuse sündroomiga patsiendid, kes ei kasuta südamerütmurit (vt lõik 4.4).
 - Patsiendid, kelle esialgne QTc intervall on ≥ 500 msec (vt lõik 4.4).
 - Rasedus ja rasestuda võivad naised, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bradüarütmi

Ravi alustamine Fingolimod Accord'iga põhjustab südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja seda võib seostada ka antrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisega, sealhulgas on isoleeritud juhtumitena esinenud mööduvat iseeneslikult lahenevat täielikku AV-blokaadi (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Pärast esimest annust algab südame löögisageduse vähenemine ühe tunni jooksul ja saavutab maksimumi 6 tunni jooksul. See annustamisjärgne toime püsib järgnevatel päevadel, kuid tavaliselt väiksemas ulatuses ning alaneb tavaliselt järgnevatel nädalate jooksul. Jätkuval manustamisel liigub keskmine südame löögisagedus algtase suunas ühe kuu jooksul. Kuigi mõnedel patsientidel ei taastu südame löögisagedus algtase esimese kuu lõpuks. Juhtivusehäired olid enamasti mööduvad ja asümptomaatilised. Need ei vajanud üldiselt ravi ja lahenesid ravi esimese 24 tunni jooksul. Vajadusel saab fingolimoodist põhjustatud südamerütmi aeglustumist peatada atropiini või isoprenaliini parenteraalse manustamisega.

Enne ja 6 tundi pärast esimese Fingolimod Accord'i annuse manustamist tuleb kõigil patsientidel teha EKG ja mõõta vererõhku. Kõiki patsiente tuleb bradükardia tunnuste ja sümptomite suhtes jälgida 6 tunni vältel koos igatunniste südame löögisageduse ja vererõhu mõõtmistega. Selle 6 tunni jooksul on soovitatav pidev (reaalajas) EKG jälgimine.

Samad ettevaatusabinõud nagu esimese annuse võtmise puhul on soovitatavad siis, kui patsiendid lähevad 0,25 mg ööpäevaselt annuselt üle 0,5 mg peale.

Annustamisjärgsete bradükardiaga seotud sümptomite tekkimisel tuleb alustada asjakohase kliinilise käsitlusega ning jätkata jälgimist kuni sümptomite taandumiseni. Kui esimese annusega seotud jälgimise jooksul vajab patsient farmakoloogilist sekkumist, on vajalik üle öö jälgimine tervishoiuasutuses ning esimese annusega seotud jälgimist tuleb korrata pärast teise Fingolimod Accord'i annuse manustamist.

Kui südame löögisagedus 6-tunnise perioodi lõpus pärast esimese annuse manustamist on madalaim (eeldusel, et maksimaalne farmakodünaamiline efekt südamele ei ole veel saanud), tuleb jälgimist pikendada vähemalt 2 tunni võrra ja kuni südamerütm taas kiireneb. Kui pärast 6 tundi on südamerütm täiskasvanutel vähem kui 45 lööki minutis, 12-aastastel ja vanematel lastel vähem kui 55 lööki minutis või lastel vanuses 10 kuni alla 12 aastat vähem kui 60 lööki minutis või EKG näitab esmaselt tekkinud II või kõrgema astme antrioventrikulaarset blokaadi või QTc intervalli ≥ 500 msec, on lisaks vajalik pikendatud jälgimine (vähemalt üle öö) ja kuni leiud on lahenenud. III astme antrioventrikulaarse blokaadi tekkimine ükskõik mis ajahetkel nõuab samuti pikendatud jälgimist (jälgimine vähemalt üle öö).

Sõltuvalt Fingolimod Accord'iga ravi kestusest ja ravikatkestuse pikkusest võivad toimed südame löögisagedusele ja antrioventrikulaarsele ülejuhtele uuesti tekkida ravi taasalustamisel Fingolimod Accord'iga. Samasugune esimese annuse manustamisega seotud jälgimine nagu Fingolimod Accord'iga ravi alustamisel on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse:

- üheks või enamaks päevaks esimese 2 ravinädala jooksul;

- rohkem kui 7 päevaks 3. ja 4. ravinädala jooksul;
- rohkem kui 2 nädalaks pärast ühekuulist ravi.

Kui ravi katkestatakse lühemaks ajaks, kui eespool loetletud, tuleb ravi jätkata järgmise tavapärase annusega.

Fingolimoodi kasutanud täiskasvanud patsientidel on teatatud väga harvadest T-saki inversiooni juhtudest. T-saki inversiooni korral peab ravimi väljakirjutaja tegema kindlaks, et sellega ei kaasne müokardi isheemia nähte või sümptome. Müokardi isheemia kahtluse korral on soovitatav konsulteerida kardioloogiga.

Tõsiste rütmihäirete või märkimisväärse bradükardia ohu tõttu ei tohi Fingolimod Accord'i kasutada sinuatriaalse blokaadiga patsientidel, patsientidel, kelle anamneesis on sümptomaatiline bradükardia, korduv süngoop või südameseiskumine, või patsientidel, kellel on oluline QT-intervalli pikenemine (QTc > 470 msec [täiskasvanud naised], QTc > 460 msec [tütarlapsed] või > 450 msec [täiskasvanud mehed ja poisilapsed]), ravimata hüpertensioon või raske uneapnoe (vt ka lõik 4.3). Sellistele patsientidele võib Fingolimod Accord'iga ravi määrata ainult juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski ja enne ravi alustamist tuleb konsulteerida kardioloogiga, et leida kõige sobivam jälgimise skeem. Ravi alustamisel on soovitatav jälgimine vähemalt üle öö (vt ka lõik 4.5).

Fingolimoodi ei ole uuritud patsientidel, kellel esinevad arütmiaid, mis vajavad ravi Ia klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumidega. Ia ja III klassi antiarütmikume on seostatud *torsades de pointes*'e juhtudega bradükardiaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi beetablokaatorite, südame löögisagedust vähendavate kaltsiumkanali blokaatorite (näiteks verapamiil või diltiaseem) või teiste ainete, mis võivad südame löögisagedust vähendada (näiteks ivabradiin, digoksiin, antikoliinergilised ained või pilokarpiin), on fingolimoodi kasutamiskogemus piiratud. Kuna Fingolimod Accord'iga ravi alustamist seostatakse ka südame löögisageduse vähenemisega (vt ka lõik 4.8 Bradüarütmia), võib nende ainete samaaegset kasutamist Fingolimod Accord'iga ravi alustamise ajal seostada tõsise bradükardia ja südameblokaadiga. Potentsiaalse aditiivse toime tõttu südame löögisagedust mõjutavate ravimitega ei tohi Fingolimod Accord'i määrata patsientidele, kellel samal ajal neid ravimeid kasutatakse (vt ka lõik 4.5). Sellistel patsientidel tuleb ravi Fingolimod Accord'iga kaaluda ainult juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku kahju. Kui kaalutakse ravi Fingolimod Accord'iga, tuleb konsulteerida kardioloogiga, et arutada enne ravi algust üleminekut südame löögisagedust mittevähendavatele ravimitele. Kui südame löögisagedust vähendavate ravimite tarvitamist ei saa lõpetada, tuleb vastavalt kardioloogi nõuannetele paika panna sobiv jälgimise skeem esimese annuse manustamise järgseks perioodiks. Soovitatav on pikendatud jälgimine vähemalt üle öö (vt ka lõik 4.5).

QT-intervall

Põhjalikus 1,25 ja 2,5 mg fingolimoodi annuste QT-intervalli uuringus tasakaalukontsentratsiooni korral andis ravi fingolimoodiga siis, kui selle negatiivne kronotroopne toime oli veel alles, tulemuseks QTcI pikenemise, 90% ülemise usaldusvahemikuga $\leq 13,0$ ms. Fingolimoodi ja QTcI pikenemise vahel puudub annuse või plasmakontsentratsiooni ning vastuse vaheline seos. Fingolimoodraviga seoses puudub QTcI väärtuste kõrvalekaldumise – kas absoluutse või esialgses võrreldava muutuse – suurenenud esinemissageduse järjepidev esinemine.

Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata. SM-i uuringutes ei ole täheldatud kliiniliselt olulist toimet QTc-intervalli pikenemisele, samas ei kaasatud QT-intervalli pikenemise riskiga patsiente kliinilistesse uuringutesse.

Patsientidel, kellel esinevad olulised riskitegurid, näiteks hüpokaleemia või kaasasündinud QT-intervalli pikenemine, soovatakse pigem vältida ravimeid, mis võivad QTc-intervalli pikendada.

Immunosupressiivsed toimed

Fingolimood on immunosupressiivse toimega, muutes patsiendid infektsioonidele, sealhulgas potentsiaalselt surmavatele oportunistlikele infektsioonidele vastuvõtlikuks. Fingolimood suurendab lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeriski. Arstid peavad patsiente hoolikalt jälgima, eriti kaasnevate tingimuste või teadaolevate faktorite, nagu eelnev immunosupressiivne ravi, osas. Sellise ohu kahtluse korral peab arst juhtumipõhiselt kaaluma ravi katkestamist (vt ka lõik 4.4 „Infektsioonid“ ja „Nahakasvajad“ ja lõik 4.8 „Lümfoomid“).

Infektsioonid

Fingolimod Accord'i peamine farmakodünaamiline toime on annusest sõltuv perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine 20...30%-ni esialgsest väärtusest. Selle põhjuseks on lümfotsüütide pöörduv sekvestratsioon lümfoidkoes (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga peavad värsked (st viimase 6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi lõpetamist tehtud) kliinilise vereanalüüsi andmed olema kättesaadavad. Soovitatakse ka perioodilist kliinilise vereanalüüsi hindamist ravi kolmandal kuul ja edaspidi vähemalt iga-aastaselt ning samuti infektsiooninähtude ilmnemisel. Vere lümfotsüütide absoluutarvu vähenemisel alla $0,2 \times 10^9/l$ on soovitatav ravi nende arvu taastumiseni katkestada, sest kliinilistes uuringutes katkestati fingolimoodi kasutamine patsientidel, kellel lümfotsüütide absoluutarv langes alla $0,2 \times 10^9/l$.

Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamine Fingolimod Accord'iga edasi lükata kuni infektsiooni paranemiseni.

Enne Fingolimod Accord'iga ravi alustamist tuleb kontrollida, kas patsiendid on immuunsed *varicella* (tuulerõuged) suhtes. Kui tervishoiutöötaja ei ole kinnitanud anamneesis tuulerõugeid või ei ole dokumenteeritud täielikku *varicella*-vastast vaktsineerimist, on patsienti soovitatav enne Fingolimod Accord'iga ravi alustamist kontrollida *varicella zoster*'i viiruse (VZV) antikehade suhtes. Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga on soovitatav antikehade suhtes negatiivsete patsientide vaktsineerimine *varicella* vastu (vt lõik 4.8). Ravi algust Fingolimod Accord'iga tuleb lükata edasi 1 kuu võrra, et saabuks vaktsiini täielik toime.

Fingolimod Accord'i toime immuunsüsteemile võib suurendada infektsioonide, sealhulgas oportunistlike infektsioonide riski (vt lõik 4.8). Ravi ajal esinevate infektsioonisümptomitega patsientidel tuleb kasutada tõhusaid diagnostika- ja ravistrateegiaid. Tõsise infektsiooni kahtlusega patsienti hinnates tuleb kaaluda infektsioonide ravimise alal pädeva arsti poole pöördumist. Ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja pärast ravi lõppu tuleb Fingolimod Accord'i saavatele patsientidele öelda, et nad peavad infektsiooni sümptomitest koheselt teavitama oma arsti.

Ravi katkestamist Fingolimod Accord'iga tuleb kaaluda siis, kui patsiendil tekib raske infektsioon. Enne ravi taasalustamist tuleb hinnata kasu-riski suhet.

Pärast ligikaudu 2...3 aastat kestnud ravi on turuletulekujärgselt teatatud mõnikord surmavate krüptokokk-meningiidi (seennakkus) juhtudest, kuigi täpne seos ravikestusega on teadmata (vt lõik 4.8). Krüptokokk-meningiidile viitavate sümptomitega (nt peavalu koos muutustega vaimses tervises, nagu segasus, hallutsinatsioonid ja/või isiksuse muutused) patsientidele tuleb otsekohe teha diagnostiline hindamine. Kui krüptokokk-meningiit diagnoositakse, tuleb ravi fingolimoodiga katkestada ning alustada asjakohase raviga. Kui fingolimoodiga ravi taasalustamine on vajalik, tuleb eelnevalt multidistsiplinaarselt (s.o. nakkushaiguste spetsialistiga) konsulteerida.

Müügiloa saamise järgselt on fingolimoodiga ravi ajal teatatud progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) esinemisest (vt lõik 4.8). PML on oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John Cunninghami viirus (JCV), infektsioon võib olla surmlõppega või põhjustada raske puude. Pärast ligikaudu 2...3 aastat kestnud monoterapiat on eelnevalt natalizumabiga ravi mittesaanud patsientidel esinenud PML-i juhte. Kuigi näib, et hinnanguline risk suureneb aja jooksul vastavuses kumuleeruva ekspositsiooniga, on täpne seos ravikestusega teadmata. Lisaks on PML

esinenud patsientidel, keda eelnevalt raviti natalizumabiga, mille kasutamine on teadaolevalt seotud PML-iga. PML tekib vaid JCV infektsiooni korral. JCV testimisel tuleb arvestada, et lümfoopenia mõju anti-JCV antikehade testi täpsusele ei ole fingolimoodiga ravi saavatel patsientidel uuritud. Samuti tuleb arvestada, et anti-JCV antikehade testi negatiivne vastus ei välista JCV infektsiooni võimalikkust tulevikus. Enne fingolimoodiga ravi alustamist on tuleb teha võrdluseks MRI (tavaliselt 3 kuu jooksul). MRI leid võib muutuda positiivseks enne kliiniliste nähtude ja sümptomite avaldumist. Regulaarsel MRI (vastavalt riiklikele ja kohalikele soovitudele) tegemisel tuleb olla tähelepanelik PML-ile viitavate kollete suhtes. MRI tegemine on osa ettevaatusabinõudest, mis on oluline suurema PML-i riskiga patsientide puhul. Fingolimoodiga ravitud patsientidel on teatatud MRI leiu ja seljaajuvedelikus positiivse JCV DNA leiu põhjal diagnoositud asümptomaatilise PML-i juhtudest. PML-i kahtluse korral tuleb diagnoosimiseks koheselt teha MRI ning katkestada fingolimoodiga ravi kuni PML on välistatud.

Inimese papilloomiviiruse (*human papilloma virus*, HPV) infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist on teatatud turuletulekujärgselt fingolimoodiga ravi ajal. Fingolimoodi immuunsust pärssivate omaduste tõttu peab enne fingolimoodiga ravi alustamist kaaluma HPV-vastast vaksineerimist, võttes arvesse vaksineerimissoovitusi. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist soovitatakse vastavalt standardravi juhistele.

Fingolimoodi eliminatsioon pärast ravi lõpetamist võib kesta kuni kaks kuud ja seetõttu tuleb patsiente infektsioonide suhtes jälgida kogu selle aja kestel. Patsiente tuleb juhendada teatama kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga esinevatest infektsioonisümptomitest.

Maakula turse

Maakula tursest või teistest visuaalsetest sümptomitest on teatatud 0,5% patsientidest, keda on ravitud fingolimoodiga 0,5 mg annusega. Need esinevad peamiselt ravi esimese 3...4 kuu jooksul (vt lõik 4.8). Seetõttu soovitatakse 3...4 kuud pärast ravi alustamist teha oftalmoloogiline hindamine. Kui patsiendid teatavad nägemishäiretest ükskõik millal ravi ajal, tuleb läbi viia silmapõhja, sealhulgas maakula hindamine.

Uveidi anamneesi ja suhkurtõvega patsientidel esineb suurem maakula turse risk (vt lõik 4.8). Fingolimoodi ei ole uuritud SM-iga patsientidel, kellel esineb samaaegne suhkurtõbi. Suhkurtõvega või uveidi anamneesiga SM-iga patsientidel soovitatakse läbida oftalmoloogiline hindamine enne ravi alustamist ja teha kontrolluuringuid ravi jooksul.

Ravi jätkamist fingolimoodiga maakula tursega patsientidel ei ole hinnatud. Maakula turse tekkimisel soovitatakse ravi Fingolimod Accord'iga katkestada. Otsus, kas pärast maakula turse alanemist ravi Fingolimod Accord'iga uuesti alustada või mitte, peab arvestama võimalikke kasusid ja riske iga patsiendi jaoks eraldi.

Maksafunktsioon

Fingolimoodiga ravi saavatel *sclerosis multiplex*'i patsientidel on teatatud maksaensüümide, eritialaniinaminotransferaasi (ALAT), aga ka gammaglutamüültransferaasi (GGT) ja aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemisest. Kliinilistes uuringutes esines ALAT-i aktiivsuse suurenemine 3 või enam korda üle normivahemiku ülemise piiri (NÜP) 8,0% 0,5 mg fingolimoodiga ravi saanud täiskasvanud patsientidest, võrreldes 1,9% platseebot saanud patsientidest. Aktiivsuse suurenemine 5 korda NÜP esines 1,8% fingolimoodiga ravi ja 0,9% platseebot saanud patsientidest. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi fingolimoodiga, kui aktiivsuse suurenemine oli suurem kui 5 korda NÜP. Maksa transaminaaside aktiivsuses suurenemine esines osal patsientidest ravi taasalustamisel uuesti: see toetab seost fingolimoodiga. Kliinilistes uuringutes esines transaminaaside aktiivsuse suurenemist igas ravi etapis kuigi peamiselt esines see esimese 12 kuu jooksul. Seerumi transaminaaside aktiivsus normaliseerus umbes 2 kuu jooksul pärast fingolimoodiga ravi katkestamist.

Fingolimoodi ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada (vt lõik 4.3).

Fingolimoodi immunosupressiivsete omaduste tõttu tuleb ravi alustamine aktiivse viirushepatiidiga patsientidel edasi lükata kuni haiguse paranemiseni.

Hiljutised (st viimase 6 kuu jooksul esinenud) transaminaaside aktiivsus ja bilirubiini sisaldus peavad enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga olema kättesaadavad. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb jälgida maksa transaminaaside aktiivsust ravi ajal kuudel 1, 3, 6, 9 ja 12 ning seejärel perioodiliselt. Kui maksa transaminaaside aktiivsus suureneb 5 korda üle NÜP, tuleb rakendada sagedasemat jälgimist, sh tuleb jälgida ka bilirubiini sisaldust ja aluselise fosfataasi aktiivsust seerumis. Kui korduvalt kinnitatakse maksa transaminaaside aktiivsus 5 korda üle NÜP, tuleb ravi Fingolimod Accord'iga katkestada ja taas alustada alles siis, kui maksa transaminaaside väärtus on normaliseerunud.

Patsientidel, kellel tekivad maksafunktsiooni häiretele viitavad sümptomid nagu seletamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus või ikterus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüüme ja ravi Fingolimod Accord'iga katkestada, kui kinnitub oluline maksakahjustus (näiteks maksa transaminaaside aktiivsus rohkem kui 5 korda NÜP ja/või seerumi bilirubiini sisalduse suurenemine). Ravi jätkamine sõltub sellest, kas leitakse mõni teine maksakahjustuse põhjus või mitte ja kas patsient saab ravi jätkamisest kasu, võrreldes maksafunktsiooni häire kordumisest tingitud riskiga.

Ehkki puuduvad andmed, mis kinnitaksid, et juba esineva maksahaigusega patsientidel on fingolimoodi kasutamisel maksafunktsiooni analüüsides suurenemise kujunemise risk suurem, tuleb Fingolimod Accord'i kasutamisel olulise maksahaiguse anamneesiga patsientidel rakendada ettevaatust.

Häired seroloogilistes testides

Et fingolimood vähendab lümfotsüütide arvu ümberjaotamise teel sekundaarsetes lümfoidorganites, ei saa perifeersete lümfotsüütide arvu Fingolimod Accord'iga ravitud patsientidel kasutada lümfotsüütide alaklasside staatuse hindamiseks. Laboratoorsed testid, mis hõlmavad tsirkuleerivate mononukleaarsete rakkude kasutamist, vajavad suuremaid veremahte tsirkuleerivate lümfotsüütide arvu vähenemise tõttu.

Toime vererõhule

Ravimitega kontrollimata hüpertensiooniga patsiendid jäeti turuletuleku eelsetest kliinilistest uuringutest välja. Kontrollimata hüpertensiooniga patsientide ravimisel Fingolimod Accord'iga on näidustatud eriline ettevaatus.

SM-i kliinilistes uuringutes esines 0,5 mg fingolimoodiga ravi saanud patsientidel keskmiselt umbes 3 mmHg süstoolse vereõhu ja umbes 1 mmHg diastoolse vereõhu tõus, mida esimest korda täheldati ligikaudu 1 kuu pärast ravi alustamist ja mis jätkuva ravi korral püsis. Kaheaastases platseebokontrolliga uuringus kirjeldati hüpertensiooni kõrvaltoimena 6,5% 0,5 mg fingolimoodiga ja 3,3% platseeboga ravi saanud patsientidest. Ravi ajal Fingolimod Accord'iga tuleb vererõhku regulaarselt jälgida.

Respiratoorsed toimed

Fingolimoodiga täheldati väikest annusest sõltuvat forsseeritud ekspiratoorse mahu (FEV₁) ja süsinikmonooksiidi difusioonikapatsiteedi (DLCO) väärtuste vähenemist alates 1.-st kuust, mis seejärel püsis stabiilsena. Fingolimod Accord'i tuleb raske hingamisteede haigusega, kopsufibroosi ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt ka lõik 4.8).

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom

0,5 mg annusega on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) harvadest juhtudest. Teatatud on järgmistest sümptomitest: järsk tugeva peavalu teke, iiveldus, oksendamine, muutunud psüühiline seisund, nägemishäired ja krampid. PRES'i sümptomid on tavaliselt pöörduvad, kuid need võivad edasi areneda isheemiliseks insuldiks või ajuhemorraagiaks. PRES'i kahtluse korral tuleb Fingolimod Accord'iga ravi katkestada.

Eelnev immunosupressantidega või immunomoduleeriv ravi

Uuringuid ei ole tehtud hindamaks fingolimoodi efektiivsust ja ohutust ravi vahetamisel teriflunomiidilt, dimetüülfumaraadilt või alemtuzumabilt fingolimoodile. Ravi vahetamisel teiselt haigust modifitseerivalt ravilt Fingolimod Accord'ile tuleb arvestada teise ravi poolväärtusaega ja toimemehhanismi, et vältida aditiivset toimet immuunsüsteemile, samal ajal minimeerides haiguse reaktiveerumise riski. Enne Fingolimod Accord'iga ravi alustamist on soovitatav kliiniline vereanalüüs, et kinnitada eelneva ravi toime immuunsusele (st tsütopeeniat) on taandunud.

Fingolimod Accord'iga ravi võib üldiselt alustada kohe pärast ravi lõpetamist interferooni või glatirameeratsetaadiga.

Dimetüülfumaraadi korral peab olema piisav väljauhtumisperiood verenäitajate taastumiseks enne Fingolimod Accord'iga ravi alustamist.

Natalizumabi pika poolväärtusaja tõttu on eliminatsiooniaeg tavaliselt kuni 2...3 kuud pärast ravi katkestamist. Teriflunomiidi eritumine plasmast on samuti aeglane. Ilma kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita võib teriflunomiidi plasmakliirens kesta mitmest kuust kuni 2 aastani. Soovitatav on kiirendatud eliminatsiooniprotseduur, mis on defineeritud teriflunomiidi ravimi omaduste kokkuvõttes või alternatiivselt ei tohi väljauhtumisperiood olla lühem kui 3,5 kuud. Vajalik on ettevaatus seoses võimalike kaasuvate toimetega immuunsusele, kui patsientidel vahetatakse natalizumabi või teriflunomiidi ravi Fingolimod Accord'iga raviga.

Alemtuzumabi toime immuunsusele on tugev ja pikaajaline. Kuna nende toimete tegelik kestus on teadmata, ei ole soovitatav pärast alemtuzumabi kasutamist Fingolimod Accord'iga ravi alustada, kui ravist oodatav kasu ei ületa selgelt kaasuvaid riske patsiendile.

Pikaajalise samaaegse kortikosteroidravi alustamist tuleb hoolikalt kaaluda.

Manustamine koos tugevate CYP450 indutseerijatega

Koos tugevate CYP450 indutseerijatega tuleks fingolimoodi manustada ettevaatusega. Manustamine koos naistepunaga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kasvajad

Nahakasvajad

Fingolimoodiga ravitud patsientidel on teatatud basaarakulisest kartsinoomist ja teistest nahakasvajatest, sealhulgas pahaloomulisest melanoomist, lamerakk-kartsinoomist, Kaposi sarkoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8). Nahamuutuste suhtes tuleb olla tähelepanelik ning enne ravi alustamist on soovitatav läbi viia naha meditsiiniline hindamine, vastavalt kliinilisele hinnangule korrata läbivaatust iga 6 kuni 12 kuu tagant. Kahtlaste nahamuutuste ilmnemisel tuleb patsient suunata dermatoloogi juurde.

Pahaloomuliste nahakasvajate võimaliku tekkeriski tõttu tuleb fingolimoodiga ravitavaid patsiente hoiatada kaitsmata päikesekiirguse eest. Need patsiendid ei tohi saada samaaegselt fototeraapiat UV-B-kiirgusega või PUVA-fotokemoteraapiat.

Lümfoomid

Lümfoomi juhtudest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel kasutamisel (vt lõik 4.8). Teatatud juhud on oma loomult heterogeensed, peamiselt on tegemist non-Hodgkini lümfoomiga, sealhulgas B-rakulised ja T-rakulised lümfoomid. Teatatud on naha T-rakulise lümfoomi (*mycosis fungoides*) juhtudest. Teatatud on ka Epstein-Barri viiruse (EBV) positiivse B-rakulise lümfoomi surmlõppega juhust. Lümfoomi kahtlusel tuleb ravi Fingolimod Accord'iga katkestada.

Rasestumisvõimelised naised

Ohu tõttu lootele on fingolimood vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimeliste naistele, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni. Enne ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi teavitada riskist lootele, raseduse puudumist peab kinnitama rasedustesti negatiivne tulemus ja tuleb kasutada efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.3 ja 4.6 ja arsti teabematerjali pakett).

Turselised kahjustuskolded

Turuletulekujärgselt on teatatud SM-i ägenemisega seotud harvadest turselistest kahjustuskoldest. Raskete ägenemiste korral peab tegema MRT uuringu, et välistada turselised kahjustuskolded. Arst peab juhupõhiselt kaaluma ravi katkestamist Fingolimod Accord'iga, arvestades individuaalset kasu-riski suhet.

Haiguse ägenemine (tagasilöök) pärast ravi katkestamist fingolimoodiga

Turuletulekujärgselt on mõnedel patsientidel, kes katkestasid ravi fingolimoodiga, täheldatud harva haiguse ägenemist. Üldiselt on seda täheldatud 12 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist, aga sellest on teavitatud ka kuni 24 nädalat pärast ravi katkestamist fingolimoodiga. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik ravi katkestamisel fingolimoodiga. Kui ravi katkestamist fingolimoodiga peetakse vajalikuks, tuleb arvesse võtta erakordselt kõrge aktiivsusega haiguse retsidiivi võimalust ning patsiente tuleb jälgida oluliste nähtude ja sümptomite suhtes ja alustada sobiva raviga vastavalt vajadusele (vt „Ravi lõpetamine“ allpool).

Ravi lõpetamine

Kui tehakse otsus lõpetada ravi Fingolimod Accord'iga, siis tuleb fingolimoodi poolväärtusaega arvestades pidada ravis 6-nädalane paus, et fingolimood kaoks verest täielikult (vt lõik 5.2). Lümfootsüütide arv muutub enamikul patsientidest progressiivselt uuesti normaalseks 1...2 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 5.1), kuigi täielik taastumine võib mõnedel patsientidel võtta märkimisväärselt rohkem aega. Muu ravi alustamisel selle aja jooksul esineb samaaegne fingolimoodi ekspositsioon. Immunosuppressantide kasutamine kohe pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga võib põhjustada aditiivset toimet immuunsüsteemile ja seetõttu tuleb olla ettevaatlik.

Ettevaatlik tuleb olla ka fingolimoodiga ravi katkestamisel tagasilöögi riski tõttu (vt „Haiguse ägenemine (tagasilöök) pärast ravi katkestamist fingolimoodiga“ eespool). Kui ravi katkestamine Fingolimod Accord'iga osutub vajalikuks, peab patsiente selle aja jooksul võimaliku tagasilöögi tunnusemärkide osas jälgima.

Lapsed

Laste ohutusprofiil sarnaneb täiskasvanutega ja hoiatused ja ettevaatusabinõud täiskasvanutele kehtivad seega ka lastele.

Fingolimod Accord'i määramisel lastele peab eriti silmas pidama järgmist:

- esimese annuse manustamise ajal peab järgima ettevaatusabinõusid (vt „Bradüarütmia“ eespool). Samasugused ettevaatusabinõud nagu esimese annuse puhul on soovitatavad siis, kui patsiendid lähevad ööpäevaselt annuselt 0,25 mg üle 0,5 mg annusele;

- kontrollrühmaga laste uuringus D2311 teatati krambijuhtudest, ärevusest, meeleolu langusest ja depressioonist, esinedes sagedamini fingolimoodi saanud patsientidel kui nendel patsientidel, kes said beeta-1a-interferooni. Selles patsientide alarühmas on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.8 „Lapsed“);
- lastel, kes said fingolimoodi, on märgatud kergeid isoleeritud bilirubiini sisalduse suurenemise juhtusid;
- lastel on soovitatav teostada kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga (vt „Infektsioonid“ eespool);
- väga piiratud hulgal andmeid on kättesaadavad lastel vanuses 10...12 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg või Tanneri staadiumis <2 (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ettevaatus on vajalik nendes alarühmades väga piiratud hulga andmete kättesaadavuse tõttu kliinilisest uuringust;
- laste pikaajalised ohutusandmed pole kättesaadavad.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antineoplastilised, immunomoduleerivad või immunosupressiivsed ravimid

Antineoplastilisi, immunomoduleerivaid või immunosupressiivseid ravimeid ei tohi koos manustada aditiivsete toimete riski tõttu immuunsüsteemile (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ettevaatlik tuleb samuti olla patsientide üleviimisel ravilt pika toimeajaga immuunsust mõjutavate ravimite, nagu natalizumab, teriflunomiid või mitoksantroon (vt lõik 4.4). *Sclerosis multiplex*'i kliinilistes uuringutes ei olnud ägenemiste kaasuv ravi lühiajaliste kortikosteroidide ravikuuridega seotud infektsioonide esinemissageduse suurenemisega.

Vaktsineerimine

Ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja kuni kaks kuud pärast seda võib vaktsineerimine olla vähem efektiivne. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine võib sisaldada infektsioonide riski ja seda tuleb seetõttu vältida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Bradükardiat indutseerivad ravimid

Fingolimoodi on uuritud kombinatsioonis atenolooli ja diltiaseemiga. Kui tervetel vabatahtlikel läbi viidud koostoime uuringus kasutati fingolimoodi koos atenolooliga, esines 15%-line südame löögisageduse lisavähenevamine ravi alustamisel fingolimoodiga. Seda toimet ei nähtud diltiaseemiga. Beetablokaatoreid või teisi südame löögisagedust vähendada võivaid ravimeid, näiteks Ia ja III klassi antiarütmikume, kaltsiumkanali blokaatoreid (näiteks verapamiil või diltiaseem), ivabradiini, digoksiini, antikoliinesteraase või pilokarpiini saavatel patsientidel ei tohi alustada ravi Fingolimod Accord'iga potentsiaalse aditiivse toime tõttu südame löögisagedusele (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui kaalutakse ravi Fingolimod Accord'iga, tuleb selliste patsientide puhul konsulteerida kardioloogiga, et arutada üleminekut südame löögisagedust mittemõjutavatele ravimitele või sobivat jälgimist ravi alustamisel. Kui südame löögisagedust vähendavate ravimite võtmist ei saa lõpetada, on soovitatav jälgimine vähemalt üle öö.

Teiste ravimite farmakokineetilised koostoimed fingolimoodiga

Fingolimoodi metaboliseerib peamiselt CYP4F2. Ka teised ensüümid, näiteks CYP3A4, võivad tema metabolismis osaleda, eriti CYP3A4 tugeva induktsiooni korral. Ei eeldata, et transportvalkude potentsed inhibiitorid mõjutaksid fingolimoodi dispositsiooni. CYP4F2 pärssimise kaudu põhjustas fingolimoodi manustamine koos ketokonasooliga 1,7-kordse fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemise. Ettevaatus on vajalik ainetega, mis võivad pärssida CYP3A4 (proteasiinhibiitorid, asoolidest seenevastased ravimid, mõned makroliidid nagu klaritromütsiin või telitromütsiin).

600 mg karbamasepiini manustamine tasakaalukontsentratsioonis kaks korda ööpäevas koos 2 mg fingolimoodiga põhjustas fingolimoodi ja tema metaboliitide AUC-i vähenemise ligikaudu 40% võrra.

Teised tugevad CYP3A4 ensüümi indutseerijad nagu rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin, efavirens ja naistepuna võivad fingolimoodi ja tema metaboliitide AUC-i vähendada vähemalt samas ulatuses. Kuna see võib potentsiaalselt nõrgendada efektiivsust tuleb neid koos manustada ettevaatusega. Manustamine koos naistepunaga ei ole siiski soovitatav (vt lõik 4.4).

Fingolimoodi farmakokineetilised koostoimed teiste ravimitega

On ebatõenäoline, et fingolimood omab mõju ainetele, mida metaboliseerivad põhiliselt CYP450 ensüümid või mis on peamiste transportvalkude substraadid.

Fingolimoodi koosmanustamine tsüklosporiiniga ei kutsunud esile muutusi tsüklosporiini ega fingolimoodi plasmakontsentratsioonis. Seetõttu ei eeldata, et fingolimood muudaks CYP3A4 substraatideks olevate ravimite farmakokineetikat.

Fingolimoodi samaaegne manustamine koos suukaudsete kontratseptiividega (etüüülöstradioli ja levonorgestreeliga) ei kutsunud esile muutuseid suukaudsete kontratseptiivide plasmakontsentratsioonis. Koostoimete uuringuid teisi progestageene sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega läbi viidud ei ole, ehkki ei eeldata, et fingolimood mõjutaks nende plasmakontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel

Fingolimood on vastunäidustatud rasestuda võivatele naistele, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.3). Seetõttu peab enne ravi alustamist fertiilses eas naistel raseduse puudumist kinnitama rasedustesti negatiivne tulemus ning nõustada tuleb seoses tõsise riskiga lootele. Rasestuda võivad naised peavad ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi katkestamist Fingolimod Accord'iga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, kuna fingolimoodi elimineerimiseks organismist pärast ravi katkestamist kulub umbes 2 kuud (vt lõik 4.4).

Arsti teabepakett sisaldab muuhulgas spetsiifilisi meetmeid. Neid meetmeid peab rakendama enne fingolimoodi väljakirjutamist naistele ja ravi ajal.

Ravi lõpetamisel fingolimoodiga raseduse planeerimiseks tuleb arvestada haiguse võimaliku ägenemisega (vt lõik 4.4).

Rasedus

Turuletulekujärgsed andmed inimestel viitavad, et fingolimood on seotud kaasasündinud väärarengute riski 2-kordse suurenemisega, kui seda manustati raseduse ajal, võrreldes üldpopulatsioonis täheldatud määraga (2...3%; EUROCAT).

Järgnevatest rasketest väärarengutest teatati kõige sagedamini:

- kaasasündinud südamehaigus, nagu kodade ja vatsakeste vaheseina defektid, Fallot' tetraad;
- neerude väärarengud;
- lihaste ja luustiku väärarengud.

Puuduvad andmed fingolimoodi mõju kohta sünnitustegevusele ja sünnitusele.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust, sealhulgas loodete kaotust ja organdefekte, eriti püsivat *truncus arteriosus*'t ja vatsakeste vaheseina defekte (vt lõik 5.3). Lisaks osaleb fingolimoodi poolt mõjutatav retseptor (sfignosiin-1-fosfaadi retseptor) teadaolevalt veresoonte formeerumises embrüogeneesi ajal.

Sellest tulenevalt on fingolimoodi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi fingolimoodiga tuleb peatada 2 kuud enne kavandatavat rasedust (vt lõik 4.4). Kui naine rasestub ravi

ajal, tuleb ravi fingolimoodiga katkestada. Kahjulike toimete ohu tõttu lootele tuleb pakkuda raviga seotud meditsiinialast nõu ja teostada ultraheliuuringud.

Imetamine

Fingolimood eritub ravitud katseloomade piima laktatsiooni ajal (vt lõik 5.3). Tõsiste fingolimoodi kõrvaltoimete tekkeohu tõttu imikutele ei tohi Fingolimod Accord'i saavad naised imetada.

Fertiilsus

Prekliiniliste uuringute andmed ei viita sellele, et fingolimood oleks seotud fertiilsuse vähenemise suurenenud riskiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fingolimod Accord ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Siiski võib aeg-ajalt ravi alustamisel Fingolimod Accord'iga esineda pearinglust või uimasust. Alustades ravi Fingolimod Accord'iga, on soovitatav patsiente 6-tunnise perioodi vältel jälgida (vt lõik 4.4, Bradüarütmia).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Uuringutes D2301 (FREEDOMS) ja D2309 (FREEDOMS II) teatatud fingolimoodi 0,5 mg annuse puhul esinenud kõrvaltoimed on toodud allpool. Teatatud on ka fingolimoodi turuletulekujärgsetest kõrvaltoimetest spontaansete teatiste või kirjanduse juhtude kaudu. Esinemissagedus on kindlaks määratud järgmise kokkuleppe põhjal: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Gripp Sinusiit
Sage:	Herpesviirusnakkused Bronhiit <i>Tinea versicolor</i>
Aeg-ajalt:	Pneumoonia
Teadmata:	Progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)** Krüptokokk-infektsioonid**
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage:	Basaalrakuline kartsinoom
Aeg-ajalt:	Pahaloolumuline melanoom****
Harv:	Lümfoom*** Lamerakk-kartsinoom****
Väga harv:	Kaposi sarkoom****
Teadmata:	Merkelirakk-kartsinoom***

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage:	Lümfopeenia Leukopeenia
Aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia
Teadmata:	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia*** Perifeerne turse***
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata:	Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas lööve, urtikaaria ja angioödeem ravi alustamisel***
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Depressioon
Aeg-ajalt:	Meeleolu langus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu
Sage:	Pearinglus Migreen
Aeg-ajalt:	Krambid
Harv:	Pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroom*
Teadmata:	Raske haiguse ägenemine pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga***
Silma kahjustused	
Sage:	Ähmane nägemine
Aeg-ajalt:	Maakula turse
Südame häired	
Sage:	Bradükardia Atrioventrikulaarne blokaad
Väga harv:	T-saki inversioon***
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Köha
Sage:	Düspnoe
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtisus
Aeg-ajalt:	Iiveldus***
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage:	Ekseem Alopeetsia Sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Seljavalu
Sage:	Liigesevalu Lihasevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage:	Asteenia
Uuringud	
Väga sage:	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (ALAT-i, gammaglutamültransferaasi ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)
Sage:	Kehakaalu langus*** Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine
Aeg-ajalt:	Neutrofiilide hulga vähenemine
* Ei teatatud uuringutes FREEDOMS, FREEDOMS II ega TRANSFORMS. Sageduskategooria põhineb kõikidest uuringutest hinnanguliselt ligikaudu 10 000-lt fingolimoodi saanud patsiendilt saadud andmetel.	
** PML-ist ja krüptokokk-infektsioonidest (sealhulgas krüptokokk-meningiidi juhtudest) on	

teatud turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).
*** Kõrvaltoimed spontaansetest teatistest ja kirjandusest
**** Sageduse kategoria ja riskianalüüs põhinevad kõikidest uuringutest hinnangulisel ekspositsioonil üle 24 000 patsiendilt, kes said 0,5 mg fingolimoodi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

SM-i kliinilistes uuringutes oli infektsioonide (65,1%) esinemissagedus 0,5 mg annuse korral sarnane platseebo puhul täheldatuga. Siiski esinesid alumiste hingamisteede infektsioonid, eelkõige bronhiit ja vähemal määral herpesinfektsioon ja pneumoonia sagedamini fingolimoodiga ravitud patsientidel.

Isegi 0,5 mg annuse puhul on teatud dissemineerunud herpesinfektsiooni juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

Turuletulekujärgselt on teatud oportunistlikest infektsioonidest, nagu viirus- (nt *varicella zoster* viirus [VZV], progressiivset multifokaalset leukoentsefalopaatiat põhjustav John Cunninghami viirus [JCV], *herpes simplex* viirus [HSV]), seen- (nt krüptokokk, sealhulgas krüptokokk-meningiit) või bakterinfektsioonid (nt atüüpiline mükobakter), millest mõni on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).

Inimese papilloomiviiruse (HPV) infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist on teatud turuletulekujärgselt fingolimoodiga ravi ajal. Fingolimoodi immuunsust pärssivate omaduste tõttu peab enne fingolimoodiga ravi alustamist kaaluma HPV-vastast vaksineerimist, võttes arvesse vaksineerimissoovitusi. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist soovitatakse vastavalt standardravi juhistele.

Maakula turse

SM-i kliinilistes uuringutes esines maakula turse 0,5% patsientidest, keda raviti soovitatava 0,5 mg annusega, ja 1,1% patsientidest, keda raviti suurema 1,25 mg annusega. Enamik juhtudest esines maakula turse esimese 3...4 ravikuu jooksul. Mõnel patsiendil esines nägemise hägustumine või nägemisteravuse langus, kuid teised olid asümptomaatilised ja diagnoositi rutiinse oftalmoloogilise läbivaatuse käigus. Maakula turse üldiselt paranes või taandus iseenesest pärast ravi katkestamist fingolimoodiga. Ägenemise riski pärast ravi taasalustamist ei ole hinnatud.

Maakula turset esines enam SM-iga patsientidel, kellel oli anamneesis uveiid (17% uveidi anamneesiga vs. 0,6% uveidi anamneesita). Fingolimoodi ei ole uuritud SM-iga patsientidel, kellel esineb suhkurtõbi, haigus, mida seostatakse maakula turse riski suurenemisega (vt lõik 4.4). Neerusiirdamise kliinilistes uuringutes, millesse kaasati suhkurtõvega patsiendid, põhjustas ravi fingolimoodiga 2,5 mg ja 5 mg annustega maakula turse esinemissageduse 2-kordse suurenemise.

Bradiarütmia

Ravi alustamine fingolimoodiga põhjustab südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja seda võib seostada ka antrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisega. SM-i kliinilistes uuringutes täheldati suurimat südame löögisageduse langust 6 tunni jooksul pärast ravi algust, keskmine südame löögisagedus vähenes 12...13 löögi võrra minutis fingolimoodi 0,5 mg annuse puhul. Südame löögisagedust alla 40 korra minutis täiskasvanutel ja alla 50 korra minutis lastel täheldati fingolimoodi 0,5 mg annuse korral harva. Keskmine südame löögisagedus liikus esialgse suunas 1 kuu kroonilise ravi jooksul. Bradükardia oli üldiselt asümptomaatiline, kuid mõnedel patsientidel esinesid kerged kuni mõõdukad sümptomid, sealhulgas hüpotensioon, pearinglus, väsimus ja/või südamepekslemine, mis taandusid 24 tunni jooksul pärast ravi alustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

SM-i kliinilistes uuringutes leiti esimese astme atrioventrikulaarne blokaad (pikenenud PR intervall EKG-l) pärast ravi alustamist täiskasvanutel ja lastel. Täiskasvanutel läbi viidud kliinilistes uuringutes esines see 4,7% 0,5 mg fingolimoodi saanud patsientidest, 2,8% intramuskulaarset beeta-1a-interferooni saanud patsientidest ja 1,6% platseebot saanud patsientidest. Teise astme atrioventrikulaarne blokaad leiti vähem kui 0,2% 0,5 mg fingolimoodi saanud täiskasvanud patsientidest. Turuletulekujärgsel perioodil on üksikjuhtumitena teatud mööduvast iseeneslikult

lahenevast täielikust AV-blokaadist 6-tunnise jälgimisperioodi jooksul pärast fingolimoodi esimese annuse manustamist. Patsiendid paranesid iseenesest. Juhtehäired, mida esines nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt, olid tüüpiliselt mööduvad, asümptomaatilised ja taandusid esimese 24 tunni jooksul pärast ravi algust. Kuigi kõik patsiendid ei vajanud meditsiinilist sekkumist, sai üks patsient, keda raviti 0,5 mg fingolimoodiga, isoprenaliini asümptomaatilise teise astme Mobitz I atrioventrikulaarse blokaadi tõttu.

Turuletulekujärgsel perioodil on esinenud isoleeritud hilise avaldumisega juhtumeid, sealhulgas mööduvat asüstooliat ja selgitamata põhjusega surmasid 24 tunni jooksul pärast esimest annust. Nendel juhtumitel on segavaks teguriks kaasuvad ravimid ja/või eelnevalt esinev haigus. Nende juhtumite ja fingolimoodi seos ei ole selge.

Vererõhk

SM-i kliinilistes uuringutes seostati 0,5 mg fingolimoodi keskmiselt umbes 3 mmHg süstoolse vererõhu ja umbes 1 mmHg diastoolse vererõhu tõusuga, mis avaldus umbes 1 kuu pärast ravi alustamist. See tõus püsis ravi jätkumisel. Hüpertensioonist teatati 6,5% patsientidest, kes said 0,5 mg fingolimoodi, ja 3,3% patsientidest, kes said platseebot. Turuletulekujärgsel perioodil on esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist esinenud hüpertensiooni juhtumeid, mis võivad vajada antihüpertensiivset ravi või fingolimoodi ravi katkestamist (vt ka lõik 4.4, „Toime vererõhule“).

Maksafunktsioon

Fingolimoodi ravi saavatel SM-ga täiskasvanutel ja lastel on teatatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest. Kliinilistes uuringutes esines 8,0% ja 1,8% 0,5 mg fingolimoodiga ravitud täiskasvanud patsientidest asümptomaatiline maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine vastavalt $\geq 3 \times \text{ULN}$ (normi ülemine piir) ja $\geq 5 \times \text{ULN}$. Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist on mõnel patsiendil esinenud ravi taasalustamisel, mis toetab seost ravimiga. Kliinilistes uuringutes esines transaminaaside aktiivsuse suurenemist igas ravi etapis kuigi peamiselt esines see esimese 12 kuu jooksul. ALAT-i määr muutus uuesti normaalseks umbes 2 kuud pärast ravi katkestamist fingolimoodiga. Väikesel arvul patsientidest (N = 10 1,25 mg korral, N = 2 0,5 mg korral), kellel esines ALAT-i aktiivsuse suurenemine $\geq 5 \times \text{ULN}$ ja kes jätkasid ravi fingolimoodiga, muutus ALAT-i määr uuesti normaalseks umbes 5 kuu jooksul (vt lõik 4.4 Maksafunktsioon).

Närvisüsteemi häired

Kliinilistes uuringutes esinesid patsientidel, keda raviti suuremate fingolimoodi annustega (1,25 mg või 5,0 mg) harvad närvisüsteemi mõjutavad toimed, sealhulgas isheemilised ja hemorraagilised insuldid ning ebatüüpilised neuroloogilised häired, näiteks ägeda dissemineerunud entsefalomüeliidi (ADEM) laadsed haigusjuhud.

Fingolimoodi kasutamisel kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud krambijuhtudest, sealhulgas epileptilisest staatusest.

Vaskulaarsed häired

Patsientidel, kes said ravi fingolimoodiga suuremas annuses (1,25 mg), esines harva perifeersetes arterites oklusiivset haigust.

Respiratoorne süsteem

Forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu (FEV_1) ja süsinikmonooksiidi difusioonivõime (DLCO) väärtuste väikest annusest sõltuvat vähenemist täheldati ravi korral fingolimoodiga alates 1. kuust ja seejärel need stabiliseerusid. 24. kuul oli vähenemine võrreldes algsete väärtustega prognoositava FEV_1 osas 2,7% 0,5 mg fingolimoodi ja 1,2% platseebo puhul ning see erinevus kadus ravi lõpetamisel. DLO vähenemine 24. kuul oli 3,3% 0,5 mg fingolimoodi ja 2,7% platseebo puhul.

Lümfoomid

Esinenud on erinevat tüüpi lümfoome nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt, sealhulgas üks surmaga lõppenud Epstein-Barri viiruse (EBV) suhtes positiivne B-rakuline lümfoom. Kliinilistes uuringutes on ilmnenu kõrge non-Hodgkini lümfoomi (B-rakuline ja T-rakuline) esinemissagedus,

kui on oodatav üldpopulatsioonis. Turuletulekujärgselt teatati mõnest T-rakulise lümfoomi juhust, sealhulgas naha T-rakulise lümfoomi juhtudest (*mycosis fungoides*).

Hemofagotsütootiline sündroom

Seoses infektsioonidega on fingolimoodiga ravi saavatel patsientidel väga harva teatatud surmaga lõppenud hemofagotsütootilise sündroomi (HPS) juhtudest. HPS on haruldane seisund, mida on kirjeldatud seoses infektsioonide, immunosupressiooni ja erinevate autoimmuunhaigustega.

Lapsed

Laste kontrollrühmaga uuringus D2311 (vt lõik 5.1), kus manustati 0,25 mg või 0,5 mg fingolimoodi ööpäevas, sarnanes laste (vanuses 10...18 aastat) ohutusprofiil üldiselt täiskasvanud patsientidega. Siiski esines uuringus rohkem neuroloogilisi ja psühhiaatrilisi häireid. Selles alarühmas on vaja rakendada ettevaatust väga piiratud hulga andmete kättesaadavuse tõttu kliinilisest uuringust.

Laste uuringus teatati krambijuhtudest 5,6% fingolimoodi ja 0,9% beeta-1a-interferooni saanud patsientidel.

On teada, et depressioon ja ärevus esinevad sagedamini *sclerosis multiplex*'i patsientide hulgas. Depressioonist ja ärevusest on teatatud ka lastel, kes said fingolimoodi.

Lastel, kes said fingolimoodi, on märgatud kergeid isoleeritud bilirubiini sisalduse suurenemise juhtusid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Terved vabatahtlikud talusid hästi üksikannuseid, mis kuni 80 korda ületasid soovitatavat annust (0,5 mg). 40 mg puhul teatasid kuuest isikust viis kergest raskus- või ebamugavustundest rindkeres, mis vastas kliiniliselt väikeste hingamisteede reaktiivsusele.

Fingolimood võib ravi alustamisel põhjustada bradükardiat. Südame löögisageduse vähenemine algab tavaliselt ühe tunni jooksul alates esimese annuse manustamisest ja on kõige järsem 6 tunni jooksul. Fingolimoodi negatiivne kronotroopne efekt püsib rohkem kui 6 tundi ja väheneb progresseeruvalt ravile järgnevate päevade jooksul (vt lähemalt lõik 4.4). On teatatud ka vähenenud atrioventrikulaarsest juhtivusest koos lühiajaliste iseeneslikult lahenevate täielike AV blokaadi isoleeritud juhtumitega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kui üleannustamine toimub fingolimoodi esmakordsel manustamisel, on oluline vähemalt esimese 6 tunni jooksul patsienti jälgida pideva (reaalajas) EKG-ga ja mõõta igal tunnil südame löögisagedust ning vererõhku (vt lõik 4.4).

Lisaks tuleb jälgimist pikendada vähemalt üle öö ja kuni lahenduseni juhul, kui pärast 6 tundi on südame löögisagedus < 45 lööki minutis täiskasvanutel, < 55 lööki minutis lastel vanuses 12 aastat ja vanemad või < 60 lööki minutis lastel vanuses 10 aastat kuni alla 12 aasta või kui 6 tundi pärast esimest annust näitab EKG teise või kõrgema astme AV blokaadi või QTc-intervalli \geq 500 msek. Kolmanda astme AV blokaadi esinemisel mis tahes ajahetkel tuleb samuti jälgimist pikendada, sealhulgas üle öö.

Dialüüs ega plasmavahetus ei eemalda fingolimoodi organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA27

Toimemehhanism

Fingolimood on sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaator. Fingolimood metaboliseeritakse sfingosiini kinaasi poolt aktiivseks metaboliidiks fingolimoodfosfaadiks. Fingolimoodfosfaat seondub väikeses nanomolaarses kontsentratsioonis sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptoriga 1, mis paikneb lümfotsüütidel, läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri ja seondub S1P retseptoriga 1, mis paikneb närvirakkudel kesknärvisüsteemis (KNS). Toimides lümfotsüütidel paiknevate S1P retseptorite funktsionaalse antagonistina, blokeerib fingolimoodfosfaat lümfotsüütide võime lümfisõlmedest välja liikuda, mis põhjustab lümfotsüütide ümberjaotumise, mitte ammendumise. Loomkatsed on näidanud, et ümberjaotumine vähendab patogeensete lümfotsüütide, kaasa arvatud põletikueelsete Th17-rakkude, infiltratsiooni kesknärvisüsteemi, kus need osaleksid närvipõletikus ja närvikoe kahjustamises. Loomkatsed ja *in vitro* eksperimendid näitavad, et fingolimood võib mõjuda närvirakkudel olevatele S1P retseptoritele.

Farmakodünaamilised toimed

4...6 tunni jooksul pärast esimest fingolimoodi 0,5 mg annust väheneb lümfotsüütide arv umbes 75%-ni esialgselt perifeerses veres. Pideval igapäevasel manustamisel jätkab lümfotsüütide arv vähenemist kahe- ja kolme nädalase perioodi jooksul ja jõuab minimaalse arvuni umbes 500 rakku/mikroliitris ehk umbes 30%-ni esialgselt. Kaheksateist protsenti patsientidest saavutas minimaalse lümfotsüütide arvu alla 200 rakku/mikroliitris vähemalt ühel korral. Lümfotsüütide arv püsib väiksena igapäevase annustamise korral. Enamik T- ja B-lümfotsüütide liigub regulaarselt läbi lümfoidorganite ja neid rakke fingolimood peamiselt mõjutabki. Umbes 15...20% T-lümfotsüütidest on efektor-mälu fenotüüp, need rakud on olulised perifeerse immuunjärelevalve jaoks. Et see lümfotsüütide alatüüp ei liigu tavaliselt lümfoidorganitesse, siis fingolimood seda ei mõjuta. Perifeersete lümfotsüütide arvu suurenemine on nähtav päevade jooksul pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga ja tüüpiliselt saavutatakse normaalne arv ühe või kahe kuu jooksul. Igapäevane fingolimoodi annustamine viib vähesele neutrofiilide arvu kuni umbes 80%-le vähenemisele esialgselt. Monotsüüte fingolimood ei mõjuta.

Fingolimood põhjustab ravi alustamisel südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja atrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumist (vt lõik 4.4 ja 4.8). Südame löögisageduse maksimaalset vähenemist täheldatakse 6 tunni jooksul pärast annustamist, 70% negatiivsest kronotroopsest toimest saavutatakse esimesel päeval. Korduval manustamisel muutub südame löögisagedus tagasi esialgseks ühe kuu jooksul. Fingolimoodi poolt esile kutsutud südame löögisageduse vähenemine on parenteraalsete atropiini või isoprenaliini annustega taaspöörduv. Inhaleeritaval salmeteroolil on samuti näidatud mõõdukat positiivset kronotroopset toimet. Ravi alustamisel fingolimoodiga esineb kodade enneaegsete kontraktsioonide sagenemine, kuid kodade virvenduse/laperduse või ventrikulaarsete arütmiate või ektoopia esinemissagedus ei suurene. Ravi fingolimoodiga ei ole seotud südame väljutusmahu vähenemisega. Ravi fingolimoodiga ei mõjuta südame autonoomseid vastuseid, sealhulgas südame löögisageduse ööpäevast varieeruvust ega vastust koormusele.

S1P4 võib osaliselt toimesse panustada, kuid pole põhiline retseptor, mis vastutab lümfoidse ammendumise eest. Bradükardia ja vasokonstriksiooni toimemehhanismi uuriti ka *in vitro* merisigadel ja jänese isoleeritud aordis ja koronaararteris. Jõuti järeldusele, et bradükardiat võib vahendada peamiselt sissepoole-juhtiva kaaliumikanali või G-valgu poolt aktiveeritud sissepoole-juhtiva K⁺ kanali aktivatsiooni kaudu ja et vasokonstriksioon võib olla vahendatud Rho-kinaasi ja kaltsium-sõltuva mehhanismi poolt.

Ravi fingolimoodi 0,5 ja 1,25 mg üksik- või korduvate annustega kahe nädala jooksul ei ole seotud hingamisteede resistentsuse määratava suurenemisena, mõõdetuna FEV₁ ja forsseeritud ekspiratoorse

voolukiiruse (FEF) 25...75 abil. Siiski on fingolimoodi üksikannused ≥ 5 mg (10-kordne soovitatav annus) seotud annusest sõltuva hingamisteede resistentsuse suurenemisega. Ravi fingolimoodi 0,5, 1,25 või 5 mg korduvannustega ei ole seotud halvenenud oksügenisatsiooni või hapniku desaturatsiooniga koormusel või suurenenud hingamisteede vastusega metakoliinile. Fingolimoodiga ravitavatel isikutel on normaalne bronhodilateeriv vastus inhaleeritavatele beeta-agonistidele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Fingolimoodi efektiivsust on näidatud kahes uuringus, mis hindasid fingolimoodi 0,5 mg ja 1,25 mg üks kord päevas manustatavaid annuseid ägenemiste ja remissiooniga SM-iga täiskasvanud patsientidel. Mõlemad uuringud hõlmasid täiskasvanud patsiente, kellel oli eelneva 2 aasta jooksul esinenud ≥ 2 ägenemist või eelneva aasta jooksul ≥ 1 ägenemine. *Expanded Disability Status Score* (EDSS) oli 0...5,5. Samale täiskasvanud patsiendipopulatsioonile suunatud kolmas uuring jõudis lõpule pärast fingolimoodi registreerimist.

Uuring D2301 (FREEDOMS) oli 2-aastane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga III faasi uuring 1272-1 patsiendil (n=425 annusega 0,5 mg, 429 annusega 1,25 mg, 418 platseeboga). Tunnuste mediaanväärtused alghetkel olid: vanus 37 aastat, haiguse kestus 6,7 aastat ja EDSS skoor 2,0. Tulemusnäitajad on toodud Tabelis 1. Kummagi tulemusnäitaja osas ei olnud 0,5 mg ja 1,25 mg annuse vahel olulisi erinevusi.

Tabel 1 Uuring D2301 (FREEDOMS): põhitulemused

	Fingolimood 0,5 mg	Platseebo
Kliinilised tulemusnäitajad		
Aasta keskmine ägenemiste määr (esmane tulemusnäitaja)	0,18**	0,40
24 kuu jooksul ilma ägenemisteta patsientide osakaal	70%**	46%
3 kuu järel kinnitatud puude progresseerumisega osakaal†	17%	24%
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmine) arv 24 kuu jooksul	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Gd-kontrasteerivate kollete mediaan- (keskmine) arv 24 kuu jooksul	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Aju mahu % muutuse mediaan (keskmine) 24 kuu jooksul	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Puude progresseerumine määratletuna 1-punktilise EDSS suurenemisena, mida on kinnitatud 3 kuud hiljem		
** p<0,001, *p<0,05, võrreldes platseeboga		
Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsuse alusel. MRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.		

Patsiendid, kes lõpetasid 24-kuulise põhiuuringu (FREEDOMS), võisid jätkata pimendatud annusega jätku-uuringus (D2301E1) ja saada fingolimoodi. Kokku jätkas 920 patsienti (n=331 jätkas annusega 0,5 mg, 289 jätkas annusega 1,25 mg, 155 vahetati platseebo 0,5 mg annuse vastu ja 145 vahetati platseebo 1,25 mg annuse vastu). Pärast 12 kuud (36. kuu) jätkas uuringus 856 patsienti (93%). Patsientidel, kes said põhiuuringus fingolimoodi annuses 0,5 mg ja jätkasid annusega 0,5 mg, oli 24 ja 36 kuu vahel aasta keskmine ägenemiste määr (ARR) 0,17 (põhiuuringus 0,21). Patsientidel, kellel vahetati platseebo fingolimoodi 0,5 mg vastu, oli ARR 0,22 (põhiuuringus 0,42).

Võrreldavaid tulemusi kirjeldati ägenemiste ja remissioonidega SM-iga (D2309; FREEDOMS 2) sarnases 2-aastases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi fingolimoodi

uuringus 1083 patsiendil (n=358 said annust 0,5 mg, 370 said annust 1,25 mg, 355 said platseebot). Tunnuste mediaanväärtused alghetkel olid: vanus 41 aastat, haiguse kestus 8,9 aastat, EDSS skoor 2,5.

Tabel 2 Uuring D2309 (FREEDOMS 2): põhitulemused

	Fingolimood 0,5 mg	Platseebo
Kliinilised tulemusnäitajad		
Aasta keskmine ägenemiste määr (esmane tulemusnäitaja)	0,21**	0,40
24 kuu jooksul ilma ägenemisteta patsientide osakaal	71,5%**	52,7%
3 kuu järel kinnitatud puude progresseerumisega osakaal†	25%	29%
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,83 (0,61, 1,12)	
MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmine) arv 24 kuu jooksul	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Gd-kontrasteerivate kollete mediaan- (keskmine) arv 24 kuu jooksul	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Aju mahu % muutuse mediaan (keskmine) 24 kuu jooksul	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Puude progresseerumine määratletuna 1-punktilise EDSS suurenemisena, mida on kinnitatud 3 kuud hiljem		
** p<0,001 võrreldes platseeboga		
Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsuse alusel. MRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.		

Uuring D2302 (TRANSFORMS) oli 1-aastane randomiseeritud, topeltpime, topeltlimitatsiooniga, aktiivse (interferoon beeta-1a) kontrolliga III faasi uuring 1280-l patsiendil (n=429 annusega 0,5 mg, 420 annusega 1,25 mg, 431 beeta-1a-interferooniga annuses 30 µg lihasesisese süstena üks kord nädalas). Tunnuste mediaanväärtused alghetkel olid: vanus 36 aastat, haiguse kestus 5,9 aastat ja EDSS skoor 2,0. Uuringu tulemused on toodud Tabelis 3. Suuri erinevusi 0,5 mg ja 1,25 mg annuste vahel mõlema tulemusnäitaja osas ei olnud.

Tabel 3 Uuring D2302 (TRANSFORMS): põhitulemused

	Fingolimood 0,5 mg	Beeta-1a- interferoon, 30 µg
Kliinilised tulemusnäitajad		
Aasta keskmine ägenemiste määr (esmane tulemusnäitaja)	0,16**	0,33
12 kuu jooksul ilma ägenemisteta patsientide osakaal	83%**	71%
3 kuu järel kinnitatud puude progresseerumisega osakaal†	6%	8%
Riskisuhe (95% usaldusvahemik)	0,71 (0,42, 1,21)	
MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmine) arv 12 kuu jooksul	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Gd-kontrasteerivate kollete mediaan- (keskmine) arv 12 kuu jooksul	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Aju mahu % muutuse mediaan (keskmine) 12 kuu jooksul	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Puude progresseerumine määratletuna 1-punktilise EDSS suurenemisena, mida on		

kinnitatud 3 kuud hiljem
* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, võrreldes beeta-1a-interferooniga.
Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsuse alusel. MRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.

Patsiendid, kes lõpetasid 12-kuulise põhiuuringu (TRANSFORMS), võisid jätkata pimendatud annusega jätku-uuringus (D2301E1) ja saada fingolimoodi. Kokku jätkas 1030 patsienti, kuigi neist 3 patsienti ei saanud ravi ($n=356$ jätkas annusega 0,5 mg, 330 jätkas annusega 1,25 mg, 167 vahetas beeta-1a-interferooni 0,5 mg annuse vastu ja 174 vahetas beeta-1a-interferooni 1,25 mg annuse vastu). Pärast 12 kuud (24. kuu) jätkas uuringus 882 patsienti (86%). Patsientidel, kes said põhiuuringus fingolimoodi annuses 0,5 mg ja jätkasid annusega 0,5 mg, oli 12 ja 24 kuu vahel ARR 0,20 (põhiuuringus 0,19). Patsientidel, kellel vahetati beeta-1a-interferooni fingolimoodi 0,5 mg vastu, oli ARR 0,33 (põhiuuringus 0,48).

Uuringute D2301 ja D2302 ühendatud tulemused näitasid püsivat ja statistiliselt olulist annualiseeritud ägenemiste sageduse vähenemist võrreldes võrdlusravimiga alarühmades, mis olid määratletud soo, vanuse, varasema SM-i ravi, haiguse aktiivsuse või puude esialgse raskusastme alusel.

Kliiniliste uuringute andmete täiendavad analüüsid on näidanud ühetaolist ravitoimet ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM-i suure aktiivsusega patsientide alamrühmades.

Lapsed

Fingolimoodi 0,25 mg või 0,5 mg (annus valiti vastavalt kehakaalule ja ekspositsioonile) üks kord ööpäevas annuste efektiivsus ja ohutus on tõestatud lastel vanuses 10 kuni <18 aastat ägenemiste ja remissioonidega SM-i ravis.

Uuring D2311 (PARADIGMS) oli topeltpime, topeltimitatsiooniga, aktiivse kontrolliga uuring paindliku kestusega kuni 24 kuud, 215 patsiendiga vanuses 10 kuni <18 aastat ($n=107$ fingolimoodi rühmas, 108 beeta-1a-interferooni rühmas, kus saadi 30 µg lihasesisese süstina üks kord nädalas).

Esialgsete tunnuste mediaanväärtused olid: vanus 16 aastat, haiguse mediaankestus 1,5 aastat ja EDSS väärtus 1,5. Enamus patsientidest oli Tanneri staadiumis 2 või kõrgem (94,4%) ja kehakaaluga >40 kg (95,3%). Kokkuvõttes, 180 (84%) patsienti jõudis uuringuravimi põhifaasiga lõpule ($n=99$ [92,5%] fingolimoodi rühmas, 81 [75%] beeta-1a-interferooni rühmas). Lõpptulemused on näha tabelis 4.

Tabel 4 Uuring D2311 (PARADIGMS): põhitulemused

	Fingolimood 0,25 mg või 0,5 mg	Beeta-1a-interferoon 30 µg
Kliinilised tulemusnäitajad	N=107	N=107 [#]
Aasta keskmine ägenemiste määr (esmane tulemusnäitaja)	0,122**	0,675
12 kuu jooksul ägenemisteta patsientide osakaal	85,7**	38,8
MRT tulemusnäitajad		
Aastane uute või suurenevate T2-kollete määr	n=106	n=102
Kohandatud keskmine	4,393**	9,269
Gd-kontrasteerivate T1-kollete arv skaneeringul 24 kuu jooksul	n=105	n=95
Kohandatud keskmine	0,436**	1,282
Ajuatroofia aastane määr algväärtusest 24 kuu jooksul	n=96	n=89
Vähimruutude keskmine	-0,48*	-0,80
# Üks patsient, kes oli randomiseeritud saama beeta-1a-interferooni lihasesisese süstina, ei olnud võimeline neelama topeltimitatsiooniga ravimit ja lahkus uuringust. Patsient jäeti täisanalüüsist ja ohutusandmestikust välja.		
* p<0,05, ** p<0,001, võrreldes beeta-1a-interferooniga.		
Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid olid täisanalüüsi andmestikus.		

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised andmed saadi tervetel täiskasvanud vabatahtlikel, siiratud neeruga täiskasvanud patsientidel ja SM-iga täiskasvanud patsientidel.

Efektiivsust tagav farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit on fingolimoodfosfaat.

Imendumine

Fingolimoodi imendumine on aeglane (t_{max} 12...16 tundi) ja ulatuslik ($\geq 85\%$). Näiv absoluutne suukaudne biosaadavus on 93% (95% usaldusintervall 79...111%). Tasakaalukontsentratsioon veres saavutatakse 1...2 kuu jooksul manustamisel üks kord päevas ja tasakaalukontsentratsioon on umbes 10 korda suurem kui esialgse annusega saavutatav.

Toidu tarbimine ei mõjuta fingolimoodi C_{max} -i ega plasmakontsentratsiooni (AUC).

Fingolimoodfosfaadi C_{max} vähenes vähesel määral – 34% võrra, samas kui AUC ei muutunud. Seetõttu võib Fingolimod Accord'i võtta toidukordadest sõltumatult (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Fingolimood jaotub ulatuslikult erütrotsüütides, fraktsioon vererakkudes on 86%. Fingolimoodfosfaati haaravad vererakud vähem, < 17%. Fingolimood ja fingolimoodfosfaat seonduvad ulatuslikult valkudega (> 99%).

Fingolimood jaotub ulatuslikult organismi kudedesse ja selle jaotusruumala on umbes 1200 ±260 liitrit. Uuring nelja terve isikuga, kes said intravenoosselt ühekordse annuse fingolimoodi radiojodeeritud analoogi, näitas, et fingolimood tungib ajju. Uuringus, kus *sclerosis multiplex*'iga 13 meessoost patsienti said fingolimoodi 0,5 mg ööpäevas, oli fingolimoodi (ja fingolimoodfosfaadi) keskmine kogus seemnevedelikus püsikontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 10 000 korda madalam kui manustatud suukaudse annuse (0,5 mg) puhul.

Biotransformatsioon

Inimesel muundatakse fingolimood pöörduva stereoselektiivse fosforüülimise teel farmakoloogiliselt aktiivseks (S)-enantiomeeriks, fingolimoodfosfaadiks. Fingolimood eemaldatakse oksüdatiivse biotransformatsiooni teel peamiselt katalüüsides CYP4F2 ja võimalik et teiste isoensüümide kaudu ning järgneva rasvhapete taolise degradeerimise teel mitteaktiivseteks metaboliitideks. Täheldatud on farmakoloogiliselt mitteaktiivsete mittepolaarsete fingolimoodi tseramiidanaloogide teket. Peamine fingolimoodi metabolismis osalev ensüüm on tuvastatud osaliselt – see võib olla kas CYP4F2 või CYP3A4.

[¹⁴C] fingolimoodi ühekordse suukaudse manustamise järel on peamised fingolimoodiga seotud komponendid veres nende osa alusel AUC-s 34 päeva pärast radioaktiivselt märgistatud ravimi annustamist fingolimood ise (23%), fingolimoodfosfaat (10%) ja mitteaktiivsed metaboliidid [M3 karboksüülhappe metaboliit (8%), M29 tseramiidmetaboliit (9%) ja M30 tseramiidmetaboliit (7%)].

Eritumine

Fingolimoodi verekliirens on $6,3 \pm 2,3$ l/h ja keskmine näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 6...9 päeva. Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi sisaldus veres väheneb terminaauses faasis paralleelselt, mis viib mõlema sarnaste poolväärtusaegadeni.

Pärast suukaudset manustamist eritub umbes 81% annusest aeglaselt uriiniga inaktiivsete metaboliitidena. Fingolimood ja fingolimoodfosfaat ei eritu muutumatul kujul uriiniga, kuid on peamised komponendid väljaheites, kus nende kogus on mõlemal alla 2,5% annusest. 34 päeva pärast eritub manustatud annusest 89%.

Lineaarsus

Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi kontsentratsioonid suurenevad näivalt annusega proportsionaalselt pärast korduvaid üks kord päevas manustatud 0,5 mg või 1,25 mg annuseid.

Omadused patsientide erirühmades

Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi farmakokineetika ei erine meestel ja naistel, erineva etnilise päritoluga patsientidel või kerge kuni raske neerupuudulikkusega patsientidel.

Kerge, mõõduka või raske maksapuudulikkusega uuritavatel (Child-Pugh' klass A, B ja C) ei täheldatud fingolimoodi C_{max} muutust, samas kui fingolimoodi AUC suurenes vastavalt 12%, 44% ja 103% võrra. Raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) vähenes fingolimoodfosfaadi C_{max} 22% võrra ning AUC ei muutunud oluliselt. Fingolimoodfosfaadi farmakokineetikat kerge või mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei hinnatud. Fingolimoodi näiline eliminatsiooni poolväärtusaeg kerge maksapuudulikkusega patsientidel ei muutu, kuid pikeneb mõõduka või raske maksapuudulikkusega patsientidel umbes 50% võrra.

Fingolimoodi ei tohi kasutada raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 4.3). Kerge ja mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel tuleb ravi fingolimoodiga alustada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Kliiniline kogemus ja farmakokineetiline informatsioon üle 65-aastastel patsientidel on piiratud. Fingolimod Accord'i tuleb 65-aastastel ja vanematel patsientidel kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lastel (vanuses 10 aastat ja vanemad) suurenevad fingolimoodfosfaadi kontsentratsioonid selgelt annusega võrdeliselt vahemikus 0,25 mg ja 0,5 mg.

Fingolimoodfosfaadi tasakaalukontsentratsioon on lastel (vanuses 10 aastat ja vanemad), kes said ööpäevas 0,25 mg või 0,5 mg fingolimoodi, ligikaudu 25% madalam kui kontsentratsioon täiskasvanutel patsientidel, kes said 0,5 mg fingolimoodi.

Alla 10 aasta vanuste laste kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fingolimoodi prekliinilist ohutust uuriti hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel. Peamised sihtorganid olid lümfoidsüsteem (lümfopenia ja lümfoidatroofia), kopsud (suurenenud kaal, silelihaste hüpertroofia bronhoalveolaarsel piiril) ja süda (negatiivne kronotroopne toime, vererõhu tõus, perivaskulaarsed muutused ja müokardi degeneratsioon) mitmetel liikidel ning veresooned (vaskulopaatia) ainult rottidel, annusega 0,15 mg/kg ja rohkem 2-aastase uuringu vältel, näidates umbes 4-kordset marginaali, tuginedes plasmakontsentratsioonile inimesel (AUC) 0,5 mg ööpäevase annuse juures.

Mingeid tõendeid kartsinogeensuse kohta ei avastatud 2-aastases bioanalüüsis rottidel fingolimoodi suukaudsete annustega kuni maksimaalse talutava annuseni 2,5 mg/kg, mis kujutab endast umbes 50-kordset inimese plasmakontsentratsiooni (AUC) 0,5 mg annuse korral. Siiski täheldati 2-aastases uuringus hiirtel pahaloomulise lümfoomi suurenenud esinemissagedust annustega 0,25 mg/kg ja enam, mis kujutab endast 6-kordset inimese plasmakontsentratsiooni (AUC) 0,5 mg igapäevase annuse korral.

Fingolimood ei olnud loomkatsetes ei mutageenne ega klastogeenne.

Fingolimoodil puudus toime spermatoosidide arvule/liikuvusele või isaste ja emaste rottide fertiilsusele kuni suurimates testitud annustes (10 mg/kg), mis kujutab endast umbes 150-kordset inimese plasmakontsentratsiooni (AUC) 0,5 mg annuse korral.

Fingolimood oli teratogeenne rottidel annuses 0,1 mg/kg ja rohkem. Selle annuse juures oli raviaine ekspositsioon rottidel sarnane patsientidele, kellele manustati 0,5 mg raviannus. Kõige sagedamate loote vistseraalsete väärarendite hulka kuulusid persisteeriv *truncus arteriosus* ja vatsakeste vaheseina defekt. Kүүлikutel ei saanud teratogeenset potentsiaali täielikult hinnata, ehkki annuste juures, mis olid 1,5 mg/kg või suuremad, täheldati suuremat embrüo-/looteperioodi suremust, ning 5 mg/kg annusega täheldati loodete eluvõimelisuse vähenemist ja lootea kasvupeetust. Nende annuste juures oli raviaine ekspositsioon kүүлikutel sarnane patsientidele.

Rottidel oli F1 põlvkonna poegade elulemus vähenenud varases sünnitusjärgses perioodis annuste korral, mis ei põhjustanud emasloomal toksilisust. Siiski ei mõjutanud ravi fingolimoodiga F1 kehakaalu, arengut, käitumist ega fertiilsust.

Fingolimood eritus ravitud loomade piima laktatsiooni ajal kontsentratsioonides, mis on 2...3 korda suuremad ema plasmas leiduvatest. Fingolimood ja selle metaboliidid läbisid tiinetel kүүлikutel platsentaarbarjääri.

Noorloomade uuringud

Kahest noorte rottidega läbiviidud toksilisuse uuringute tulemusest ilmnisid mõningased toimed neurokäitumuslikule vastusele, hilinevad seksuaalsele küpsusele ja vähenenud immuunvastusele korduvate stimulatsioonide peale meriteo *Megathura crenulata* hemotsüaniiniga (*keyhole limpet hemocyanin*, KHL). Neid ei peetud kõrvaltoimeteks. Üldiselt olid fingolimoodi raviga seotud toimed noorloomadel võrreldav sellega, mida nähti täiskasvanud rottidel sarnase annuse tasemetel juures. Erandiks olid muutused luu mineraaltiheduses ja neurokäitumuse halvenemine (viibinud võpatuse reaktsioon kuuldud mõjurile), mida täheldati noorloomadel annustes 1,5 mg/kg ja rohkem, ja kopsu silelihaste hüpertroofia puudumine noortel rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Eelželatineeritud tärklis
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak (E904)
Propüleenglükool (E1520)
Kaaliumhüdroksiid
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumist blisterpakendid, mis sisaldavad 7, 28 või 98 kõvakapslit.
PVC/PVDC/alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blisterpakendid, mis sisaldavad 7 x 1, 28 x 1 või 98 x 1 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1450/001-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona
08040 Barcelona
Hispaania

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice
Poola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Fingolimod Accord'i turuletoomist peab müügiloa hoidja kooskõlastama igas EL-i liikmesriigis kohaliku raviametiga teabeprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas suhtlusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmi osad.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas EL-i liikmesriigis, kus Fingolimod Accord'i plaanitakse turustada, saavad Fingolimod Accord'i välja kirjutavad arstid teabematerjali paketi, mis sisaldab:

1. ravimi omaduste kokkuvõtet;
2. arstide meelespead täiskasvanutele ja lastele, mida kaaluda enne Fingolimod Accord'i väljakirjutamist;
3. patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhendit, mida anda patsientidele, nende vanematele (või seaduslikele eestkostjatele) ja hooldajatele;
4. rasedusega seotud patsiendi meelespead, mida anda vajaduse korral patsientidele, nende vanematele (või seaduslikele eestkostjatele) ja hooldajatele.

Arsti meelespea

Arstidele suunatud meelespea peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Jälgimise nõuded ravi alustamisel:

Enne esimest annust

- enne Fingolimod Accord'i esimese annuse manustamist tuleb teha algtaseme EKG;
- enne Fingolimod Accord'i esimese annuse manustamist tuleb mõõta vererõhku;
- enne ravi alustamist (6 kuu jooksul) tuleb teha maksafunktsiooni test;
- diabeedi või uveidi anamneesiga patsientidele tuleb enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga teha oftalmoloogiline läbivaatus;
- enne ravi alustamist tuleb kinnitada negatiivset rasedustesti.

Kuni 6 tundi pärast esimest annust

- vähemalt 6 tunni vältel pärast Fingolimod Accord'i esimese annuse manustamist tuleb jälgida patsienti bradükardia nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas igatunnise pulsi ja vererõhu mõõtmisega. Soovitatav on pidev (reaalajas) EKG jälgimine;
- 6-tunnise jälgimisperioodi lõpus tuleb teha EKG.

> 6 kuni 8 tundi pärast esimest annust

- Kui 6-tunnise jälgimisperioodi lõpus on südame löögisagedus madalaim pärast esimese annuse manustamist, tuleb jälgimisperioodi pikendada vähemalt 2 tunni võrra ja kuni südame löögisagedus jälle tõuseb.

- Soovitused Fingolimod Accord'iga ravi taasalustamiseks pärast ravi katkestamist: Samasugune esimese annuse manustamisega seotud jälgimine nagu ravi alustamisel on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse:
 - üheks või enamaks päevaks esimese 2 ravinädala jooksul;
 - rohkem kui 7 päevaks 3. ja 4. ravinädala jooksul;
 - rohkem kui 2 nädalaks pärast ühekuulist ravi.
- Soovitatav on pärast esimest annust (või kui esimese annuse manustamisega seotud jälgimine on vajalik ravi taasalustamise tõttu) jälgimine üle öö:
 - Südame löögisageduse pikendatud jälgimine tervishoiuasutuses vähemalt üle öö ja kuni lahenduseni seisundite puhul, mis nõuavad farmakoloogilist sekkumist ravi alustamisega/taasalustamisega seotud jälgimise jooksul. Pärast Fingolimod Accord'i teise annuse manustamist korrata esimese annuse manustamisega seotud jälgimist;
 - Südame löögisageduse pikendatud jälgimine tervishoiuasutuses vähemalt üle öö ja kuni lahenduseni järgmiste seisundite puhul:
 - kolmanda astme AV blokaad ükskõik mis ajahetkel;
 - kui 6. tunnil on:
 - a. südame löögisagedus < 45 lööki minutis, 12-aastastel ja vanematel lastel vähem kui 55 lööki minutis või lastel vanuses 10...12 aastat vähem kui 60 lööki minutis;
 - b. esmaselt tekkinud teise või kõrgema astme AV blokaad;
 - c. QTc intervall \geq 500 msec.

- Fingolimod Accord on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:
 - teadaolev immuunpuudulikkuse sündroom;
 - oportunistlike infektsioonide suurenenud risk, sealhulgas nõrgenenud immuunsusega patsiendid (sealhulgas need, kes antud hetkel saavad immunosupressiivset ravi, või on nõrgenenud immuunsusega seoses eelneva raviga);
 - rasked aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid (hepatiit, tuberkuloos);
 - teadaolevad aktiivsed kasvaja;
 - raske maksapuudulikkus (Child-Pugh' klass C);
 - viimase 6 kuu jooksul olnud müokardiinfarkt (MI), ebastabiilne stenokardia, insult/mööduv isheemiline atakk, (statsionaarset ravi vajav) dekompenseeritud südamepuudulikkus või *New York Heart Association* (NYHA) III/IV klassi südamepuudulikkus;
 - raske südamearütmia, mis vajab antiarütmilist ravi Ia või III klassi antiarütmikumidega;
 - teise astme Mobitzi II tüüpi atrioventrikulaarne (AV) blokaad või kolmanda astme AV blokaad või siinussõlme nõrkuse sündroom, juhul kui ei kasutata südamerütmurit;
 - esialgne QTc intervall ≥ 500 msek;
 - rasedad naised ja rasestuda võivad naised, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni;
 - ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainete suhtes.
- Fingolimod Accord ei ole soovitatav patsientidele, kellel on:
 - sinuatriaalne südameblokaad;
 - QTc pikenedamine > 470 msek (täiskasvanud naised), QTc > 460 msek (tütarlapsed) või > 450 msek (täiskasvanud mehed ja poisslapsed);
 - anamneesis südameseiskumine;
 - raske unepnoe;
 - anamneesis sümptomaatiline bradükardia;
 - anamneesis korduv sünkoop;
 - ravimata hüpertensioon.

Selliste patsientide korral peab Fingolimod Accord'iga ravi määramiseks oodatav kasu kaaluma üles võimaliku riski ja enne ravimi määramist tuleb konsulteerida kardioloogiga, et leida sobiv jälgimise skeem. Soovitatav on jälgimine vähemalt üle öö.

- Fingolimod Accord ei ole soovitatav patsientidele, kes võtavad samal ajal ravimeid, mis teadaolevalt vähendavad südame löögisagedust. Selliste patsientide korral peab Fingolimod Accord'iga ravi määramiseks oodatav kasu kaaluma üles võimaliku riski ja enne ravimi määramist tuleb konsulteerida kardioloogiga, et arutada võimalust minna üle südame löögisagedust mittealandavale ravile või juhul kui see ei ole võimalik, määrata sobiv jälgimise skeem. Soovitatav on pikendatud jälgimine vähemalt üle öö.
- Fingolimod Accord vähendab lümfotsüütide arvu perifeerses veres. Enne ravi alustamist (6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi katkestamist) Fingolimod Accord'iga tuleb kõigil patsientidel kontrollida lümfotsüütide arvu perifeerses veres ja jälgida ravi ajal. Ravi tuleb katkestada, kui lümfotsüütide arv on kinnitatult $< 0,2 \times 10^9/l$. Ravi uuesti alustamisel tuleb kasutada kinnitatud annustamist 0,5 mg üks kord ööpäevas (või 0,25 mg üks kord ööpäevas lastel vanuses 10 aastat ja vanemad kehakaaluga ≤ 40 kg). Teised annustamisrežiimid pole kinnitatud.
- Fingolimod Accord'il on immunosupressiivne toime, mis on eelsoodumuseks patsientide riski infektsioonile, sealhulgas oportunistlikele infektsioonidele, mis võivad lõppeda surmaga, ja suurendab lümfoomide (sealhulgas *mycosis fungoides*) ja teiste, eriti nahakasvajate tekkeriski. Hoolikalt peab jälgima nahakasvajaid ja *mycosis fungoides*'t. Arstid peavad patsiente hoolikalt jälgima, eriti neid, kellel on kaasnevad seisundid või teadaolevad tegurid nagu eelnev immunosupresseeriv ravi. Juhul kui seda riski kahtlustatakse, peab arst ravi katkestamist juhtumipõhiselt kaaluma.

- Tõsiste aktiivsete infektsioonide korral tuleb ravi alustamisega oodata infektsiooni paranemiseni. Tõsiste infektsioonide korral tuleb kaaluda ravi katkestamist. Aditiivse toimet tõttu immuunsüsteemile ei tohi samaaegselt manustada antineoplastilisi, immunomoduleerivaid või immunosupresseerivaid ravimeid. Samal põhjusel tuleb pikaajalise samaaegse kortikosteroidravi alustamist hoolikalt kaaluda.
- Soovitatav on tähelepanelikult jälgida basaarakulise kartsinoomi ja teiste nahakasvajate, sealhulgas pahaloomulise melanoomi, lamerakk-kartsinoomi, Kaposi sarkoomi ja Merkelirakk-kartsinoomi suhtes, hinnates nahka enne ravi alustamist ja seejärel iga 6 kuni 12 kuu järel ja arvestades kliinilise hinnanguga. Kahtlaste kahjustuste korral tuleb patsiendid suunata dermatoloogile. Patsiente tuleb hoiatada nahakaitseta päikesekiirguse eest. Need patsiendid ei tohi saada samaaegset fototeraapiat UV-B-kiirguse või PUVA-fotokemoteraapiaga.
- Patsiente tuleb juhendada, et ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kohe teavitada oma arsti infektsiooni sümptomitest ja nähtudest.
 - Teostada kohene diagnostiline hindamine patsientidel, kellel on sümptomid ja nähud, mis viitavad krüptokokilisele meningiidile; diagnoosi korral alustada sobiva raviga. Krüptokokilise meningiidi (mis mõnel juhul lõppesid surmaga) teateid on saanud ligikaudu 2...3 aastat pärast ravi, kuigi täpne seos ravi pikkusega on teadmata.
 - Arstid peavad tähelepanelikult jälgima PML-ile viitavate kliiniliste sümptomite või MRT-leidude suhtes. PML-i kahtluse korral tuleb katkestada ravi Fingolimod Accord'iga seni, kuni PML on välistatud. PML-i juhud esinesid ligikaudu 2...3 aastat pärast monoteraapiat, kuigi täpne seos ravi pikkusega on teadmata.
 - Patsientide puhul, kellel plaanitakse alustada ravi Fingolimod Accord'iga, kehtivad spetsiifilised soovitused vaksineerimiste kohta. Kui tervishoiutöötaja ei ole kinnitanud anamneesis tuulerõugeid või ei ole dokumenteeritud täielikku *varicella*-vastast vaksineerimist, on patsienti soovitatav kontrollida *varicella zoster*'i viiruse (VZV) antikehade suhtes. Täielik vaksineerimine *varicella* vastu on soovitatav antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel ja ravi algust Fingolimod Accord'iga tuleb lükata edasi 1 kuu võrra, et saabuks vaktsiini täielik toime.
 - Inimese papilloomiviiruse (HPV) infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist on teatatud turuletulekujärgselt fingolimoodiga ravi ajal. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist, ja patsientide vaksineerimist HPV-seoselise vähi vastu soovitatakse vastavalt standardravi juhisteile.
- Täielik oftalmoloogiline hindamine tuleb läbi viia:
 - 3...4 kuud pärast Fingolimod Accord'iga ravi alustamist, et võimalikult varakult kindlaks teha nägemise halvenemine ravimist põhjustatud maakula turse tõttu;
 - enne ravi alustamist ja ravi ajal Fingolimod Accord'iga diabeedi või uveiidi anamneesiga patsientidel.
- Fingolimod Accord on teratogeenne. See on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele (sealhulgas neiud), kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni.
 - Enne ravi alustamist peab kinnitama negatiivset rasedustesti ja seda tuleb sobivate ajavahemike järel korrata.
 - Arstid peavad viljakas eas naisi, sealhulgas neide, nende vanemaid (või seaduslikke eestkostjaid) ja hooldajaid nõustama enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt tõsisest ohust lootele. Nõustamist toetab rasedusega seotud patsiendi meelespea.

- Fingolimod Accord'i kasutamise ajal ja kahe kuu vältel pärast kasutamise lõpetamist peavad rasestumisvõimelised naised kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.
- Ravi ajal ei tohi naised rasestuda. Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi Fingolimod Accord'iga katkestada. Naiste puhul, kes katkestavad ravi Fingolimod Accord'iga raseduse tõttu või rasestuda soovimise eesmärgil, tuleb arvestada haiguse võimaliku ägenemisega. Kahjulike toimete ohu tõttu lootele tuleb pakkuda Fingolimod Accord'i raviga seotud meditsiinialast nõu ja teostada ultraheliuuringud.
- Ravi Fingolimod Accord'iga tuleb katkestada 2 kuud enne rasestuda soovimist.
- 1., 3., 6., 9. ja 12. ravikuul Fingolimod Accord'iga ning seejärel regulaarsete ajavahemike tagant tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid; kinnitatud annustamine 0,5 mg ööpäevas (või 0,25 mg üks kord ööpäevas lastel vanuses 10 aastat ja vanemad kehakaaluga ≤40 kg). Teised annustamisrežiimid pole kinnitatud.
- Turuletulekujärgselt on mõnel fingolimoodiga ravi lõpetanud patsiendil täheldatud rasket haiguse ägenemist (tagasilöökk). Arvestada tuleb erakordselt kõrge haigusaktiivsuse tekke võimalusega. See hõlmab naisi, kes katkestavad ravi Fingolimod Accord'iga rasestuda soovimise eesmärgil.
- Teatatud on krambijuhitudest, sealhulgas epileptilisest staatusest. Arstid peavad olema valvsad krampide suhtes ja eriti nendel patsientidel, kellel on kaasuvad seisundid või isiklikus või pere anamneesis epilepsia.
- Arstid peavad iga-aastaselt taashindama Fingolimod Accord'iga ravi kasu ja riski suhet igal patsiendil, eriti lastel.
- Arstid peavad andma patsientidele/lapsevanematele/hooldajatele patsiendi/lapsevanemate/hooldaja juhendi ja rasedusega seotud patsiendi meelespea.

Laste ohutusprofiil sarnaneb üldiselt täiskasvanutega ja hoiatused ja ettevaatusabinõud täiskasvanutele kehtivad seega ka lastele.

Arstid peavad (eriti lastesse puutuvalt):

- hindama Tanneri staadiumit ja mõõtma pikkust ja kehakaalu vastavalt standardravi juhisteile;
- teostama kardiovaskulaarset jälgimist;
- kasutama ettevaatusabinõusid esimese annuse manustamisel / siis, kui patsiendid lähevad 0,25 mg annuselt üle 0,5 mg üks kord ööpäevas, võimaliku bradüarütmia tõttu;
- jälgima patsiente depressiooni ja ärevuse nähtude ja sümptomite suhtes;
- rõhutama ravijärgimust ja väärkasutamist patsientidel, eriti ravi katkestamise kohta, ja kardiovaskulaarse jälgimise kordamise tähtsust;
- rõhutama Fingolimod Accord'i immunosupressiivseid toimeid;
- kaaluma täieliku vaktsineerimiskava teostamist enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga;
- juhendama krambihoogude jälgimist.

Patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhend

Patsiendi/lapsevanemate/hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- mis on Fingolimod Accord ja kuidas see toimib;
- mis on *sclerosis multiplex*;
- patsiendid peavad enne ravi alustamist pakendi infolehega põhjalikult tutvuma ja selle alles hoidma, et seda ravi ajal vajadusel uuesti lugeda;
- kõrvaltoimetest teatamise olulisus;

- enne Fingolimod Accord'i esimese annuse manustamist tehakse neile algtaseme EKG ja vererõhu mõõtmine;
- südame löögisagedust on vaja jälgida 6 või enama tunni vältel pärast Fingolimod Accord'i esimese annuse manustamist, sealhulgas igatunnised pulsi ja vererõhu mõõtmised. Esimese 6 tunni jooksul võidakse patsienti jälgida pideva EKG-ga. EKG peab teostama 6 tunni jooksul ja mõningatel juhtudel võib olla vaja jälgimine üle öö;
- ravi katkestamisel tuleb kohe helistada arstile, kuna sõltuvalt Fingolimod Accord'iga ravi kestusest ja ravikatkestuse pikkusest võib olla vajalik korrata esimese annuse manustamisega seotud jälgimist;
- pärast Fingolimod Accord'i esimese annuse manustamist peab patsient kohe teatama sümptomitest, mis viitavad madalale südame löögisagedusele (näiteks peapööritus, pearinglus, iiveldus või südamepekslemine);
- Fingolimod Accord ei ole soovitatav südamehaigusega patsientidele või nendele patsientidele, kes võtavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt vähendavad südame löögisagedust ja nad peavad kõiki neid ravivaid arste teavitama, et neid ravitakse Fingolimod Accord'iga;
- ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kohe teavitada ravimit väljakirjutanud arsti infektsiooni nähtudest ja sümptomitest;
- vajadust teostada vähiuuring, sealhulgas PAP-test ja vaksineerimine HPV-seoselise vähi vastu, hindab väljakirjutaja arst;
- ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kohe teavitada ravimit välja kirjutanud arsti ükskõik missugusest nägemise halvenemise sümptomitest;
- Fingolimod Accord on teratogeenne. Rasestumisvõimelised naised, sealhulgas neid peavad:
 - saama arstilt enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt nõustamist Fingolimod Accord'i tõsiste ohtude kohta lootele ja vastunäidustuse kohta rasedatele ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni. Nõustamist toetab rasedusega seotud patsiendi meelespea;
 - tegema rasedustesti, mille tulemus peab enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga olema negatiivne;
 - kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja vähemalt kaks kuud pärast ravi lõppu;
 - teavitama kohe rasedusest (nii plaanitud kui ka plaanimatust) ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist ravimit välja kirjutanud arsti;
- enne ravi alustamist tuleb teha maksafunktsiooni test; maksafunktsiooni tuleb jälgida 1., 3., 6., 9. ja 12. ravikuul Fingolimod Accord'iga ning seejärel regulaarsete ajavahemike järel;
- Fingolimod Accord'iga ravitud *sclerosis multiplex*'i patsientidel on täheldatud nahakasvajaid. Võtke kohe oma arstiga ühendust, kui märkate nahal sõlmekesi (nt läikivad päriljad sõlmekesed), laike või lahtisi haavu, mis ei parane nädalatega. Nahakasvaja sümptomid võivad hõlmata nahakoe ebanormaalsel kasvu või muutusi (nt ebaharilikud sünnimärgid) ühes värvi-, kuju- või suurusemuutusega ajas;
- võivad tekkida krampid. Andke oma arstile teada, kui teie või teie pere anamneesis on epilepsia;
- Fingolimod Accord'iga ravi katkestamine võib kaasa tuua haiguse uuesti puhkemise. Teie arst otsustab, kas ja kuidas peab teid pärast Fingolimod Accord'iga ravi katkestamist jälgima.

Spetsiaalselt lastele:

Arvestada tuleb järgnevaga:

- arstid peavad hindama Tanneri staadiumit ja mõõtma pikkust ja kaalu vastavalt standardravi juhiste;
- ettevaatusabinõusid peab kasutama esimese Fingolimod Accord'i annuse manustamisel ja siis, kui patsiendid lähevad 0,25 mg annuselt üle 0,5 mg üks kord ööpäevas;
- on teada, et depressioon ja ärevus esinevad sagedamini *sclerosis multiplex*'i patsientide hulgas; sellest on teatatud ka lastel, kes said Fingolimod Accord'i;
- tuleb anda juhiseid kardiovaskulaarseks kontrolliks;

- patsiendid peavad järgima ravi ja vältima väärkasutamist, eriti ravi katkestamist, ja käima korduvas kardiovaskulaarses kontrollis;
- infektsiooni nähte ja sümptomeid;
- tuleb anda juhiseid krampide tähelepanemiseks.

Rasedusega seotud patsiendi meelespea

Rasedusega seotud patsiendi meelespea peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Fingolimod Accord on vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni;
- arst nõustab enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt Fingolimod Accord'i teratogeensuse ohust ja vajalikest tegevustest selle ohu minimeerimiseks;
- patsiendid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni Fingolimod Accord'i võtmise ajal;
- enne ravi alustamist peab rasedustesti tegema ja enne ravi alustamist peab arst negatiivset rasedustesti kinnitama. Seda tuleb sobivate ajavahemike järel korrata;
- arst peab teavitama patsiente vajadusest kasutada tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõppu;
- arstid pakuvad nõustamist raseduse korral ja hindavad mistahes raseduse tulemust;
- ravi ajal ei tohi naised rasestuda. Kui naine rasestub või soovib rasedaks jääda, tuleb ravi Fingolimod Accord'iga katkestada;
- patsiendid peavad kohe arsti teavitama, kui pärast ravi katkestamist Fingolimod Accord'iga *sclerosis multiplex* ägeneb.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Accord 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 kõvakapslit
28 kõvakapslit
98 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Neelata iga kapsel tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1450/001
EU/1/20/1450/002
EU/1/20/1450/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKPAKENDI BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Accord 0,5 mg kapslid
fingolimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP, MIS SISALDAB ÜKSIKANNUSTEGA BLISTREID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Accord 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 kõvakapslit.
28 x 1 kõvakapslit.
98 x 1 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Neelata iga kapsel tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1450/004
EU/1/20/1450/005
EU/1/20/1450/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSTE BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Accord 0,5 mg kapslid
fingolimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Fingolimod Accord 0,5 mg kõvakapslid fingolimood (*fingolimodum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fingolimod Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fingolimod Accord'i võtmist
3. Kuidas Fingolimod Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fingolimod Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Fingolimod Accord ja milleks seda kasutatakse

Mis on Fingolimod Accord

Fingolimod Accord'i toimeaine on fingolimood.

Milleks Fingolimod Accord'i kasutatakse

Fingolimod Accord'i kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks täiskasvanutel ja lastel ja noorukitel (vanuses 10 aastat ja vanemad), täpsemalt:

- patsientidel, kes ei ole reageerinud ravile SM-i ravimiga
- või
- patsientidel, kellel on kiiresti välja kujunenud raske SM.

Fingolimod Accord ei ravi SM-ist terveks, kuid aitab vähendada haiguse ägenemiseepisoodide arvu ning aeglustada SM-ist tingitud füüsiliste puuete süvenemist.

Mis on *sclerosis multiplex*

SM on pikaajaline seisund, mis mõjutab kesknärvisüsteemi (KNS), aju ja seljaaju. SM-i põletik hävitab kesknärvisüsteemis närvide ümber paikneva kaitsetupe (seda nimetatakse müeliiniks) ega lase närvidel õigesti toimida. Seda nimetatakse demüeliniseerimiseks.

Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM-i iseloomustavad korduvad kesknärvisüsteemi atakid (haiguse ägenemine), mis viitavad KNS-i põletikule. Sümptomid on patsientidel erinevad, kuid hõlmavad tavaliselt käimiskõhku, tuimust, nägemisprobleeme või tasakaaluhäireid. Ägenemise sümptomid võivad täielikult kaduda ägenemise lõppemisel, kuid mõned probleemid võivad jääda.

Kuidas Fingolimod Accord toimib

Fingolimod Accord aitab kaitsta KNS-i immuunsüsteemi rünnakute eest. Ravim vähendab teatud vere valgeliblede (lümfotsüüdid) võimet liikuda organismis vabalt ega lase neil ajju ega seljaajju jõuda. See vähendab SM-i põhjustatud närvikahjustust. Fingolimod Accord langetab ühtlasi mõnda tüüpi immuunvastust teie kehas.

2. Mida on vaja teada enne Fingolimod Accord'i võtmist

Fingolimod Accord'i ei tohi võtta

- kui teie **immuunvastus on alanenud** (tingituna mõnest immuundefitsiidi sündroomist, haigusest või immuunsüsteemi pärssivatest ravimitest);
- kui teil on **raske aktiivne infektsioon või aktiivne krooniline infektsioon**, näiteks hepatiit või tuberkuloos;
- kui teil on **aktiivne vähktõbi**;
- kui teil on **rasked probleemid maksaga**;
- **kui teil on viimase 6 kuu jooksul olnud südameinfarkt, stenokardia, ajurabandus või ajurabandusele viitavad märgid või teatud tüüpi südamepuudulikkus**;
- kui teil on kindlat tüüpi **ebaregulaarne või normist kõrvalekaldunud südamerütm** (arütmia), sealhulgas patsiendid, kelle elektrokardiogramm (EKG) näitab pikenenud QT-intervalli enne Fingolimod Accord'iga alustamist;
- **kui te võtate või olete hiljuti võtnud ebaregulaarse südamerütmi tõttu ravimeid**, nagu kinidiin, disopüramiid, amiodaroon või sotalool;
- kui olete **rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni**;
- **kui olete** fingolimoodi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui see kehtib teie kohta, **öelge seda oma arstile enne Fingolimod Accord'i võtmist**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fingolimod Accord'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **kui teil esineb magamise ajal tõsiseid hingamisraskusi (raske uneapnoe)**;
- **kui teile on öeldud, et teil on kõrvalekalded elektrokardiogrammis**;
- kui teil on **aeglase südamerütmi sümptomid (nt pearinglus, iiveldus või südamepekslemine)**;
- **kui te võtate või olete hiljuti võtnud ravimeid, mis aeglustavad teie südame löögisagedust** (nt beetablokaatorid, verapamiil, diltiaseem või ivabradiin, digoksiin, antikoliinesteraasid või pilokarpiin);
- **kui teil on anamneesis äkiline teadvusekaotus või minestamine (sünkoop)**;
- **kui plaanite end vaksineerida**;
- **kui teil ei ole kunagi olnud tuulerõugeid**;
- **kui teil on esinenud nägemishäireid** või muid tsentraalse nägemispiirkonna (maakula) turse nähte silmapõhjas (seisund, mida nimetatakse maakula turseks, vt allpool), silma põletikku või infektsioon (uveiit) või **kui teil on suhkurtõbi** (see võib põhjustada silma kahjustusi);
- **kui teil on maksaprobleemid**;
- kui teil on **kõrge vererõhk, mida ei ole võimalik ravimitega kontrolli all hoida**;
- kui teil on **rasked probleemid kopsudega** või suitsetaja kõha;

Kui ükskõik mis neist kehtib teie kohta, **rääkige sellest oma arstile enne Fingolimod Accord'i võtmist**.

Südame aeglane löögisagedus (bradükardia) ja ebaregulaarne südametegevus

Ravi alguses või pärast esimese 0,5 mg annuse võtmist üleminekul 0,25 mg ööpäevaselt annuselt, põhjustab Fingolimod Accord südame löögisageduse aeglustumist. Selle tulemusena võite tunda pearinglust, väsimust, tunnetada oma südamelööke või võib teie vererõhk langeda. **Kui need toimed on väljendunud, rääkige sellest oma arstile, sest te võite vajada kohest ravi**. Fingolimod Accord võib samuti põhjustada ebaregulaarset südametööd, eriti pärast esimest annust. Ebaregulaarne südametöö muutub tavaliselt normaalseks vähem kui päeva jooksul. Aeglane südame löögisagedus muutub tagasi normaalseks ühe kuu jooksul.

Teie arst palub teil jääda arstikabinetti või kliinikusse pulsi ja vererõhu mõõtmiseks vähemalt 6 tunniks pärast Fingolimod Accord'i esimese annuse võtmist või pärast esimese 0,5 mg annuse võtmist üleminekul 0,25 mg ööpäevaselt annuselt selleks, et kõrvaltoimete tekkimisel, mis ilmnevad ravi alguses, oleks võimalik rakendada sobilikke meetmeid. Teile tuleb teha elektrokardiogramm enne esimest Fingolimod Accord'i annust ja pärast 6-tunnist jälgimisperioodi. Teie arst võib teie elektrokardiogrammi selle aja jooksul pidevalt jälgida. Kui pärast 6-tunnist jälgimisperioodi on teil

väga aeglane või vähenenud südame löögisagedus või kui teie elektrokardiogrammis on kõrvalekaldeid, võib vajalik olla teie pikem jälgimine (vähemalt 2 lisatundi ja võimalik, et üle öö) kuni need on lahenenud. Sama võib kehtida siis, kui jätkate ravi Fingolimod Accord'iga pärast ravi katkestamist, olenevalt vaheaja pikkusest ja sellest kui kaua te olite Fingolimod Accord'i enne vaheaega võtnud.

Kui teil esineb või võib esineda ebaregulaarne või ebanormaalne südame töö, kui teie elektrokardiogrammis on kõrvalekalded või kui teil on südamehaigus või südamepuudulikkus, ei pruugi Fingolimod Accord olla teile sobiv.

Kui teil on anamneesis äkiline teadvusekaotus või vähenenud südame löögisagedus, ei pruugi Fingolimod Accord teile sobida. Teid vaatab läbi kardioloog (südamearst), kes juhendab ravi alustamist Fingolimod Accord'iga, sealhulgas jälgimist üle öö.

Kui te võtate ravimeid, mis võivad teie südame löögisagedust vähendada, ei pruugi Fingolimod Accord teile sobida. Teid vaatab läbi kardioloog (südamearst) hindamaks, kas te saaksite kasutada ravimeid, mis ei vähenda teie südame löögisagedust, et võiksite saada ravi Fingolimod Accord'iga. Kui selline vahetus ei ole võimalik, juhendab kardioloog ravi alustamist Fingolimod Accord'iga, sealhulgas jälgimist üle öö.

Kui teile ei ole kunagi olnud tuulerõugeid

Kui teil ei ole kunagi olnud tuulerõugeid, kontrollib arst teie immuunsust seda põhjustava viiruse (*varicella zoster*'i viirus) vastu. Kui te ei ole viiruse eest kaitstud, võib olla vajalik teie vaksineerimine enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga. Sellisel juhul lükkab teie arst ravi algust Fingolimod Accord'iga edasi kuni möödub üks kuu täieliku vaksineerimise lõpetamisest.

Infektsioonid

Fingolimod Accord vähendab vere valgeliblede arvu (eriti lümfotsüütide arvu). Vere valgelibled võitlevad nakkustega. Sel ajal kui te võtate Fingolimod Accord'i (ja kuni kaks kuud pärast selle võtmise lõpetamist), võivad teil kergemini tekkida nakkused. Iga nakkus, mis teil juba on, võib süveneda. Nakkused võivad olla tõsised või eluohtlikud. Kui te arvate, et teil on mingi nakkus, teil on palavik, tunnete, nagu oleks teil gripp või teil esineb peavalu koos kaela jäikusega, valgustundlikkuse, iivelduse ja/või segasusseisundiga (need võivad olla põhjustatud seennakkusest ja võivad olla meningiidi nähud), võtke kohe oma arstiga ühendust, sest see võib olla raske ja eluohtlik. Kui teile tundub, et teie SM süveneb (nt nõrkus või nägemishäired) või kui te märkate mis tahes uusi sümptomeid, rääkige sellest kohe oma arstile, sest need sümptomid võivad viidata haruldasele ajuhaigusele, mida põhjustab infektsioon ning haigust kutsutakse progressiivseks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML). PML on raske haigus ning võib põhjustada raske puude või surma. Teie arst hindab, kas teostada MRI-uuring seisundi hindamiseks ning otsustab, kas teil on vaja ravi Fingolimod Accord'iga lõpetada.

Fingolimod Accord'i saanud patsientidel on teatatud inimese papilloomiviiruse infektsioonist (HPV), sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist. Teie arst kaalub vajadust vaksineerida HPV vastu enne ravi alustamist. Kui te olete naine, võib teie arst soovitada kontrollida HPV suhtes.

Maakula turse

Kui teil on enne Fingolimod Accord'i võtma hakkamist esinenud nägemishäireid või teisi tsentraalse nägemispiirkonna (maakula) turse nähte silmapõhjas, silma põletikku või infektsioon (uveiit) või kui teil on suhkurtõbi, võib teie arst teha silmade uuringu.

Teie arst võib soovitada silmade uuringut 3 või 4 kuud pärast ravi algust Fingolimod Accord'iga.

Maakula on väike võrkkesta piirkond silmapõhjas, mis võimaldab teravalt näha kuju, värve ja detaile. Fingolimod Accord võib põhjustada maakula turset. Turse tekib tavaliselt esimese 4 ravikuu jooksul.

Maakula turse tekkimise tõenäosus on teil suurem, kui teil on **suhkurtõbi** või kui teil on esinenud

silmapõletik, mida nimetatakse uveiidiks. Sellistel juhtudel soovib teie arst, et käiksite maakula turse avastamiseks regulaarselt silmi kontrollimas.

Kui teil on esinenud maakula turset, rääkige sellest oma arstiga enne, kui jätkate ravi Fingolimod Accord'iga.

Maakula turse võib põhjustada samasuguseid nägemissümptomeid kui SM-i atakk (optiline neuriiit). Esiialgu ei pruugi esineda mingeid sümptomeid. Rääkige kindlasti oma arstile kõigist nägemise muutustest. Teie arst võib soovida, et läbiksite silmade uuringu:

- kui teie nägemisvälja keskkohat muutub häguseks ja seal esinevad varjud;
- kui teil tekib nägemisvälja keskkohat pime koht;
- kui teil on probleeme värvide või peente detailide nägemisel.

Maksafunktsiooni testid

Kui teil on suured maksaprobleemid, ei tohi te Fingolimod Accord'i võtta. **Fingolimod Accord võib** mõjutada maksafunktsiooni. Tõenäoliselt ei märka te mingeid sümptomeid, aga kui märkate oma naha või silmavalgete kollaseks muutumist, uriini ebanormaalselt tumedat värvust või seletamatut iiveldust ja oksendamist, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Kui teil tekib pärast ravi alustamist Fingolimod Accord'iga ükskõik milline neist sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Esimese kaheteistkümnepäevase ravikuu jooksul palub teie arst teil maksafunktsiooni jälgimiseks anda vereproove. Kui analüüsid viitavad maksaprobleemile, võib juhtuda, et peate ravi Fingolimod Accord'iga katkestama.

Kõrge vererõhk

Kuna Fingolimod Accord põhjustab vererõhu vähest tõusu, võib teie arst soovida teie vererõhku korrapäraselt kontrollida.

Probleemid kopsudega

Fingolimod Accord'il on vähene mõju kopsufunktsioonile. Raskete kopsuprobleemidega või suitsetaja kõhaga patsientidel võib kõrvaltoimete tekkimise võimalus olla suurem.

Vererakkude arv

Fingolimod Accord'i soovitatav toime on vere valgeliblede arvu vähendamine teie veres. See normaliseerub tavaliselt 2 kuu jooksul ravi lõpetamisest. Kui teile tehakse mingeid vereanalüüse, öelge arstile, et te võtate Fingolimod Accord'i. Vastasel korral võib juhtuda, et arst tõlgendab vereanalüüsi tulemusi valesti ja lisaks peab ta teatud tüüpi vereanalüüside puhul võtma rohkem verd kui tavaliselt.

Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga teeb teie arst kindlaks, kas teie veres on piisavalt vere valgeliblesid. Arst võib soovida seda korduvalt korrapäraselt kontrollida. Juhul, kui teie veres ei ole piisavalt valgeliblesid, võib olla vajalik ravi katkestamine Fingolimod Accord'iga.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Fingolimod Accord'i saanud patsientidel on teatatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) nimelise seisundi harvadest juhtudest. Sümptomiteks võivad olla järsk tugeva peavalu teke, segasusseisund, krampid ja nägemishäired. Kui teil tekivad Fingolimod Accord'iga ravi ajal mõni neist sümptomitest, rääkige kohe oma arstile, kuna see võib olla tõsine.

Vähk

Fingolimod Accord'iga ravitud SM-i patsientidel on teatatud nahavähkidest. Rääkige sellest kohe oma arstile, kui märkate oma nahal sõlmekesi (nt läikivad pärlendavad sõlmed), laike või haavandeid, mis ei parane nädalate jooksul. Nahavähi sümptomid võivad sisaldada nahakoe ebanormaalselt kasvu või muutusi (nt ebaharilikud sünnimärgid) ühes ajapikku tekkinud muudatustega värvis, kujus või suuruses. Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga tuleb kontrollida naha seisundit, et kindlaks teha, kas teil juba esineb nahasõlmekesi. Samuti kontrollib arst regulaarselt teie nahka kogu

Fingolimod Accord'iga ravi vältel. Kui teil tekivad nahaprobleemid, võib teie arst suunata teid dermatoloogi juurde, kes võib pärast konsultatsiooni pidada vajalikuks teie seisundit edaspidi regulaarselt kontrollida.

Fingolimod Accord'iga ravitud SM-i patsientidel on teatatud teatud tüüpi lümfisüsteemi vähist (lümfoom).

Ekspositsioon päikesele ja kaitse päikese vastu

Fingolimod nõrgendab teie immuunsüsteemi. See suurendab kasvajate, eriti nahakasvajate arengu riski. Te peate ennast kaitsma päikese ja UV-kiirte eest:

- kandes sobivat kaitsvat rõivastust;
- kasutades regulaarselt kõrge UV-kaitsega päikesekaitset.

MS-i ägenemisega seotud ebaharilikud ajukahjustused

Fingolimod Accord'i saanud patsientidel on teatatud ebaharilikult suure ajukahjustuse harvadest juhtudest. Tõsise ägenemise korral kaalub teie arst MRT tegemist, et olukorda hinnata, ja otsustab, kas peate Fingolimod Accord'i võtmise lõpetama.

Üleminek muult ravilt Fingolimod Accord'ile

Teie arst võib teid kohe üle viia ravilt beetainterferooni, glatirameeratsetaadi või dimetüülfumaraadiga ravile Fingolimod Accord'iga, kui teil ei esine eelmisest ravist tingitud normist kõrvalekaldeid vereanalüüsid. Nende normist kõrvalekallete kindlakstegemiseks võib arst võtta teilt vereproovi. Pärast ravi lõpetamist natalizumabiga võib olla vajalik oodata 2...3 kuud, enne kui saab alustada ravi Fingolimod Accord'iga. Üle viimisel ravilt teriflunomiidiga võib teie arst teile soovitada teatud aja oodata või läbi teha kiirendatud eliminatsiooniprotseduur. Kui teid on ravitud alemtuzumabiga, on vajalik põhjalik hindamine ja arutelu arstiga enne otsustamist, kas Fingolimod Accord sobib teile.

Rasestuda võivad naised

Kasutades Fingolimod Accord'i raseduse ajal, võib see kahjustada sündimata last. Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga teavitab teie arst ohtudest ja palub teha rasedustesti, et välistada raseduse võimalus. Teie arst annab teile kaardi, mis põhjendab, miks te ei tohi Fingolimod Accord'i võtmise ajal rasedaks jääda. See teavitab ka sellest, mida peaksite tegema, et vältida rasestumist Fingolimod Accord'i võtmise ajal. Peate kasutama tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

SM-i ägenemine pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga

Ärge lõpetage Fingolimod Accord'i võtmist ega muutke annust ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata.

Teatage oma arstile kohe, kui arvate, et SM on pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga ägenenud. See võib olla tõsine (vt lõik 3 „Kui te lõpetate Fingolimod Accord'i võtmise“ ja ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Eakad patsiendid

Kogemus Fingolimod Accord'iga eakatel patsientidel (üle 65-aastased) on piiratud. Rääkige oma arstile, kui teil on mingeid muresid.

Lapsed ja noorukid

Fingolimod Accord ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 10-aastastel lastel, sest seda ei ole uuritud selles vanuserühmas SM-iga patsientidel.

Eespool loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka lastele ja noorukitele. Järgnev teave on eriti oluline lastele ja noorukitele ja nende hooldajatele:

- enne Fingolimod Accord'iga ravi alustamist kontrollib arst teie vaktsineerimisstaatus. Kui te pole teatud vaktsiine saanud, võib osutada vajalikuks nende tegemine enne Fingolimod Accord'iga ravi alustamist;

- kui te võtate esimest korda Fingolimod Accord'i või kui lähete 0,25 mg annuselt üle 0,5 mg ööpäevasele annusele, mõõdab arst teie südame löögisagedust ja südamegevust (vt eespool „Aeglane südame löögisagedus (bradükardia) ja ebaregulaarne südamegevus“);
- kui kogete krampe või tõmbusi enne või pärast Fingolimod Accord'i võtmist, andke oma arstile teada;
- kui teil on depressioon või ärevus või kui teil tekib depressioon või ärevus Fingolimod Accord'i võtmise ajal, andke oma arstile teada. Teid võib olla vaja lähemalt jälgida.

Muud ravimid ja Fingolimod Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimitest:

- **Ravimid, mis suruvad alla või moduleerivad immuunsüsteemi**, sealhulgas **muud SM-i raviks kasutatavad ravimid**, nagu beetainterferoon, glatirameeratsetaat, natalizumab, mitoksantroon, teriflunomiid, dimetüülfumaraat või alemtuzumab. Te ei tohi Fingolimod Accord'i kasutada koos selliste ravimitega, mis võivad tugevdada toimet immuunsüsteemile (vt ka „Ärge võtke Fingolimod Accord'i“).
- **Kortikosteroidid**, võimaliku lisanduva toime tõttu immuunsüsteemile.
- **Vaktsiinid**. Kui teid on vaja vaktsineerida, konsulteerige esmalt oma arstiga. Ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja 2 kuu jooksul pärast selle lõppu ei tohi teile manustada teatud vaktsiine (nõrgestatud elusvaktsiine), sest need võivad vallandada nakkuse, mida nad oleksid pidanud ära hoidma. Muud vaktsiinid ei pruugi samuti nii hästi toimida kui vaja.
- **Ravimid, mis aeglustavad südame tööd** (näiteks beetablokaatorid nagu atenolool). Fingolimod Accord'i kasutamine koos selliste ravimitega võib tugevdada mõju südame tööle esimestel päevadel pärast ravi alustamist Fingolimod Accord'iga.
- **Ravimid ebaregulaarse südame töö raviks**, nagu kinidiin, disopüramiid, amiodaroon või sotolool. Kui te võtate sellist ravimit, ei tohi te võtta Fingolimod Accord'i, sest see võib muuta südame tööd veelgi ebaregulaarsemaks (vt ka „Ärge võtke Fingolimod Accord'i“).
- **Teised ravimid:**
 - proteaasi inhibiitorid, antiinfektiivsed ained nagu ketokonasool, asoolidest seenevastased ravimid, klaritromütsiin või telitromütsiin.
 - karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin, efavirens või liht-naistepuna (Fingolimod Accord'i potentsiaalne efektiivsuse vähenemine).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Ärge kasutage Fingolimod Accord'i raseduse ajal, kui proovite rasestuda või kui olete rasedumisvõimeline naine ja te ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni. Kui Fingolimod Accord'i kasutatakse raseduse ajal, esineb oht kahjustada sündimata last. Imikutel, kes puutusid kokku Fingolimod Accord'iga raseduse ajal, oli kaasasündinud väärarengute osakaal ligikaudu 2 korda suurem kui üldpopulatsioonis (kellel oli kaasasündinud väärarengute osakaal ligikaudu 2...3%). Kõige sagedamini raporteeritud väärarengud hõlmasid südame, neeru ning lihaste ja luustiku väärarenguid.

Seetõttu, juhul kui olete rasedumisvõimeline naine:

- teavitab teie arst enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga teid ohust sündimata lapsele ja palub teil teha rasedustest, et välistada raseduse võimalus

ja

- te peate kasutama tõhusaid rasedumisvastaseid vahendeid ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja 2 kuud pärast ravimi võtmise lõpetamist, et vältida rasestumist. Rääkige oma arstiga usaldusväärsetest rasedumisvastastest meetoditest.

Teie arst annab teile kaardi, mis seletab, miks te ei tohi Fingolimod Accord'i võtmise ajal rasestuda.

Rääkige kohe oma arstile, kui rasestute Fingolimod Accord'i võtmise ajal. Teie arst otsustab teie ravi katkestada (vt lõik 3 „Kui te lõpetate Fingolimod Accord'i võtmise“ ja ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie last jälgitakse sünnieelselt.

Imetamine

Fingolimod Accord'i võtmise ajal ei tohi te last imetada. Fingolimod Accord võib erituda rinnapiima ja esineb tõsiste kõrvaltoimete risk teie lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie arst ütleb teile, kas teie haigus lubab teil sõidukit, sealhulgas jalgratast, juhtida ja ohutult masinaid kasutada. Ei ole tõenäoline, et Fingolimod Accord mõjutab teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Siiski peate ravi alustamisel jääma arstikabinetti või kliinikusse 6-ks tunniks pärast Fingolimod Accord'i esimese annuse võtmist. Selle aja vältel ja ka võimalik, et hiljem võib teie võime autot juhtida ja masinatega töötada olla häiritud.

3. Kuidas Fingolimod Accord'i võtta

Ravi Fingolimod Accord'iga viib läbi arst, kellel on kogemus SM-i ravis.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitav annus on:

Täiskasvanud:

Annus on üks 0,5 mg kapsel ööpäevas.

Lapsed ja noorukid (vanuses 10 aastat ja vanemad):

Annus sõltub kehakaalust:

- Lapsed ja noorukid kehakaaluga 40 kg või vähem: üks 0,25 mg kapsel ööpäevas.
- Lapsed ja noorukid kehakaaluga üle 40 kg: üks 0,5 mg kapsel ööpäevas.

Lapsi ja noorukeid, kes alustavad 0,25 mg kapsliga ööpäevas ja hiljem saavutavad püsiva kehakaalu üle 40 kg, juhendab nende arst minema üle 0,5 mg annusele ööpäevas. Sellisel juhul on soovitatav korrata samasugust jälgimisperioodi nagu esimese annuse võtmise korral.

Fingolimod Accord on saadaval ainult 0,5 mg kõvakapslitena, mis ei sobi 40 kg või väiksema kehakaaluga lastele ja noorukitele.

Saadaval on teisi 0,25 mg tugevusega fingolimoodi sisaldavaid ravimeid.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge ületage soovitatavat annust.

Fingolimod Accord on suukaudseks manustamiseks.

Võtke Fingolimod Accord'i kapsel sisse üks kord ööpäevas klaasi veega. Fingolimod Accord'i kapsleid peab alati tervelt alla neelama, ilma neid avamata. Fingolimod Accord'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Fingolimod Accord'i võtmine iga päev samal ajal aitab teil meeles pidada, millal ravimit võtta.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kaua Fingolimod Accord'i võtta, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Fingolimod Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju Fingolimod Accord'i, helistage kohe oma arstile.

Kui te unustate Fingolimod Accord'i võtta

Kui te olete võtnud Fingolimod Accord'i vähem kui 1 kuu ja unustate terve päeva jooksul võtta 1 annuse, helistage enne järgmise annuse võtmist oma arstile. Teie arst võib soovida teid järgmise annuse võtmise ajal jälgida.

Kui te olete võtnud Fingolimod Accord'i vähemalt 1 kuu ja olete unustanud ravimit võtta rohkem kui 2 nädalat, helistage enne järgmise annuse võtmist oma arstile. Teie arst võib soovida teid järgmise annuse võtmise ajal jälgida. Kui te olete unustanud võtta oma ravimit kuni 2 nädalat, võite siiski võtta järgmise annuse nii nagu tavaliselt.

Ärge kunagi võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Fingolimod Accord'i võtmise

Ärge lõpetage Fingolimod Accord'i võtmist ega muutke oma annust enne oma arstiga rääkimata.

Fingolimod Accord jääb teie organismi kuni 2 kuuks pärast seda, kui lõpetate selle võtmise. Selle aja jooksul võib samuti jääda väikeseks teie vere valgeliblede arv (lümfotsüütide arv) ja esineda võivad selles infolehes kirjeldatud kõrvaltoimed. Pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga võib olla vajalik oodata 6...8 nädalat, enne kui saab alustada ravi mõne teise SM-i ravimiga.

Kui te peate uuesti alustama Fingolimod Accord'i võtmist enam kui 2 nädalat pärast seda, kui olete selle võtmise katkestanud, võib uuesti esineda mõju südame löögisagedusele, mida tavaliselt täheldatakse ravi esmakordsel alustamisel ja teid peab ravi uuesti alustamisel arsti juures või kliinikus jälgima. Ärge alustage Fingolimod Accord'iga ravi uuesti ilma arstiga rääkimata pärast seda kui olete ravi katkestanud kauemaks kui kaks nädalat.

Teie arst otsustab, kas ja kuidas peaks teid pärast Fingolimod Accord'iga ravi katkestamist jälgima. Teavitage oma arsti kohe, kui arvate, et SM on pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga ägenenud. See võib olla tõsine.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsiseks

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- köha koos röga, rindkere ebamugavustunne, palavikuga (kopsuhäirete tunnused);
- herpesviiruse nakkus (ohatis või vöötohatis) selliste sümptomitega nagu villid, kõrvetustunne, sügelus ja valu nahal, tüüpiliselt ülakehal või näol. Muudeks sümptomiteks võivad olla palavik ja nõrkus nakkuse varases staadiumis, millele järgneb tuimus, sügelus või punased laigud koos tugeva valuga;
- aeglane südame löögisagedus (bradükardia), ebaregulaarne südamerütm;
- nahavähitüüp, mida kutsutakse basaarakuliseks kartsinoomiks, sageli esineb pärilendava nahasõlmekekena, kuid võib näha välja ka teistsugune;
- depressioon ja ärevus esinevad sagedamini *sclerosis multiplex*'i patsientide hulgas ja sellest on teatatud ka lastel, kes said Fingolimod Accord'i;
- kehakaalu langus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- pneumoonia selliste sümptomitega nagu palavik, köha, hingamisraskused;
- maakula turse (turse silmapõhjas tsentraalses võrkkesta nägemispiirkonnas) selliste sümptomitega nagu varjud või pime koht nägemisvälja keskel, ähmane nägemine, värvide või detailide nägemise probleemid;
- vereliistakute arvu vähenemine, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekke riski;

- pahaloomuline melanoom (nahavähi tüüp, mis tavaliselt areneb ebaharilikult sünnimärgist). Melanoomi võimalikeks tundemärkideks on sünnimärgid, mis võivad muuta aja jooksul suurust, kuju, kõrgust või värvust, samuti uued sünnimärgid. Need sünnimärgid võivad sügeleda, veritseda või haavanduda;
- krambid, tõmblused (sagedasem lastel ja noorukitel kui täiskasvanutel).

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- seisund, mida nimetatakse pöörduvaks posterioorse entsefalopaatia sündroomiks (PRES). Sümptomid võivad olla järsk tugeva peavalu teke, segasus, krambid ja/või nägemishäired;
- lümfoom (vähitüüp, mis mõjutab lümfisüsteemi);
- lamerakk-kartsinoom: nahavähi tüüp, mis võib esineda tiheda punase sõlme, koorikuga haavandi või uue haavandina olemasoleval armil.

Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- kõrvalekaldeid elektrokardiogrammis (T-saki inversioon);
- inimese herpesviirus 8-ga seotud kasvaja (Kaposi sarkoom).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid, sealhulgas sümptomitena lööve või sügelev nõgestõbi, huulte, keele- või näotursee, mis tekib suurema tõenäosusega Fingolimod Accord'i esimesel ravipäeval;
- progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) nimelise haruldase ajuinfektsiooni risk. PML-i sümptomid võivad sarnaneda SM-i ägenemisele. Võivad tekkida ka sümptomid, millest te ise aru ei saa, nagu meeleolu kõikumised või käitumise muutus, mäluhäired, raskused kõnelemise ja suhtlemisega, teie arst peab teid täiendavalt uurima, et välistada PML. Seetõttu, kui arvate, et teie SM ägeneb või kui te ise või teie lähedased märkavad uusi või ebatavalisi sümptomeid, on väga oluline sellest esimesel võimalusel oma arstile rääkida;
- krüptokokk-infektsioonid (seennakkuse tüüp), sealhulgas krüptokokk-meningiit koos sümptomitega, nagu peavalu, millega kaasneb kaela jäikus, valgustundlikkus, iiveldus ja/või segasusseisund;
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp). Merkelirakk-kartsinoomi võimalikuks tundemärgiks on nahavärv või sinakaspunane valutu sõlm, mis asub sageli näol, peas või kaelal. Merkelirakk-kartsinoom võib esineda ka tiheda valutu sõlme või moodustisena. Pikaajaline päikese käes viibimine ja nõrk immuunsüsteem võivad mõjutada merkelirakk-kartsinoomi arengut;
- pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga võivad SM sümptomid tagasi tulla ja ägeneda, võrreldes ravieelse ja –aegse ajaga;
- kehveresuse ehk aneemia autoimmuunne vorm, mille korral punased vererakud hävinevad (autoimmuunne hemolüütiline aneemia).

Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- gripiviiruse nakkus selliste sümptomitega nagu väsimus, külmavärinad, kurguvalu, liiges- või lihaskvalu, palavik;
- survetunne või valu põskedes ja otsmikus (sinusiit);
- peavalu;
- kõhulahtisus;
- seljavalu;
- vereanalüüsi tulemustes maksaensüümide suurem sisaldus;
- köha.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- pügaraig, naha seenhaigus (*tinea versicolor*);
- peeringlus;
- tugev peavalu, millega sageli kaasneb iiveldus, oksendamine ja valgustundlikkus (migreen);
- vere valgeliblede (lümfotsüüdid, leukotsüüdid) väike arv;
- nõrkus;

- sügelev, punetav, põletav lööve (ekseem);
- sügelus;
- rasvade (triglütseriidid) sisalduse suurenemine veres;
- juuste kaotus;
- hingeldus;
- depressioon;
- nägemise hägustumine (vt ka maakula turset puudutav punkt „Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsiseks“);
- hüpertensioon (Fingolimod Accord võib põhjustada kerget vererõhu tõusu);
- lihasevalu;
- liigesevalu.

Aeg-ajalt (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 100-st)

- teatud vere valgeliblede (neutrofiilid) väike arv;
- meeleolu langus;
- iiveldus.

Harv (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 1000-st)

- lümfisüsteemi vähk (lümfoom).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- perifeerne turse.

Kui mõni neist on raske, **rääkige sellest oma arstile.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fingolimod Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistri fooliumil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fingolimod Accord sisaldab

- Toimeaine on fingolimood.
- Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on:
Kapsli sisu: eelželatineeritud tärklis, magneesiumstearaat.
Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).
Trükitint: šellak (E904), propüleenglükool (E1520), kaaliumhüdrosiid, must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Fingolimod Accord välja näeb ja pakendi sisu

Valget kuni valkjat pulbrit sisaldav helekollane ja läbipaistmatu/valge läbipaistmatu, suurus „3“ želatiinkapsel, mille kapslikaanele on trükitud „FO 0.5 mg“ ning kapslikehal on kollase tindiga kaks radiaalsuunas riba.

Üks kapsel on ligikaudu 15,8 mm pikk.

Fingolimod Accord on saadaval PVC/PVDC/alumiiniumist blisterpakendis, mis sisaldavad 7, 28 või 98 kõvakapslit.

PVC/PVDC/alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blisterpakendis, mis sisaldavad 7 x 1, 28 x 1 või 98 x 1 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona
08040 Barcelona
Hispaania

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice
Poola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.