

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Accord 0,5 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Valget kuni valkjat pulbrit sisaldav helekollane ja läbipaistmatu/valge läbipaistmatu, suurus „3“ želatiinkapsel, mille kapslikaanele on musta tindiga trükitud „FO 0.5 mg“.

Üks kapsel on ligikaudu 15,8 mm pikk.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Fingolimod Accord on näidustatud haigust modifitseeriva monoteraapiana 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 väljauhtumisperiodide 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  $\leq 40$  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.

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

Fingolimod Accord'i 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

Fingolimod Accord'i 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.

Fingolimod Accord'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Kapsleid tuleb alati neelata tervelt, ilma avamata.

## **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).
- Kahtlustatav või kinnitatud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) (vt lõik 4.4).
- Risked aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid (hepatiit, tuberkuloos).
- Aktiivsed kasvaja.
- Raske maksapuudulikkus (Child-Pugh' klass C).
- Patsiendid, kellel oli viimase 6 kuu jooksul müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, insult/transitoorne isheemiline atakk (TIA), (statsionaarset ravi vajav) dekompanseeritud

südamepuudulikkus või New York Heart Association (NYHA) III/IV klassi südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).

- Raske südamearütmia patsiendid, kes vajavad antiarütmilist ravi Ia või III klassi antiarütmikumidega (vt lõik 4.4).
- Teise astme Mobitzi II tüüpi atrioventrikulaarse (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  $\geq 500$  msek (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

##### Bradüarütmia

Ravi alustamine põhjustab südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja seda võib seostada ka atrioventrikulaarse 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 järgnevate nädalate jooksul. Jätkuval manustamisel liigub keskmine südame löögisagedus algtaseme 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 käsitlemisega 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 atrioventrikulaarset blokaadi või QTc intervalli  $\geq 500$  msek, on lisaks vajalik pikendatud jälgimine (vähemalt üle öö) ja kuni leiud on lahenenud. III astme atrioventrikulaarse blokaadi tekkimine ükskõik mis ajahetkel nõuab samuti pikendatud jälgimist (jälgimine vähemalt üle öö).

Sõltuvalt ravi kestusest fingolimoodiga ja ravikatkestuse pikkusest võivad toimed südame löögisagedusele ja atrioventrikulaarsele ülejuhtele uuesti tekkida ravi taasalustamisel. Samasugune jälgimine nagu ravi alustamisel on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse (vt lõik 4.2).

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 ( $QT_c > 470$  msek [täiskasvanud naised],  $QT_c > 460$  msek [tütarlapsed] või  $> 450$  msek [täiskasvanud mehed ja poisslapsed]), 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 ravi alustamist fingolimoodiga seostatakse ka südame löögisageduse vähenemisega (vt ka lõik 4.8 Bradüarütmia), võib nende ainete samaaegset kasutamist 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 vähendavat ravi 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  $QT_c$ I pikenemise, 90% ülemise usaldusvahemikuga  $\leq 13,0$  ms. Fingolimoodi ja  $QT_c$ I pikenemise vahel puudub annuse või plasmakontsentratsiooni ning vastuse vaheline seos. Fingolimoodraviga seoses puudub  $QT_c$ I 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  $QT_c$ -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  $QT_c$ -intervalli pikendada.

### Immunosupressiivsed toimed

Fingolimood on immunosupressiivse toimega, muutes patsiendid infektsioonidele, sealhulgas potentsiaalselt surmavatele oportunistlikele infektsioonidele vastuvõtlikuks. Fingolimood suurendab lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja, 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 „Nahakasvaja“ ja lõik 4.8 „Lümfoomid“).

## Infektsioonid

Fingolimoodi peamine farmakodünaamiline toime on annusest sõltuv perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine 20...30%-ni esialgsest väärtusest. Selle põhjuseks on lümfotsüütide pöörduv sekvestratsioon lümfoïdkoes (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga peavad värske (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.

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 saavatele patsientidele tuleb öelda, et nad peavad ilmnevatest infektsiooni sümptomitest kohe teavitama oma arsti.

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

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 infektsiooni sümptomitest.

## Herpesviiruse infektsioon

Ravi ajal Fingolimod Accord'iga on esinenud *herpes simplex*'i ja *varicella zoster*'i viiruse põhjustatud tõsised, eluohtlikud ja mõnikord surmavad herpesentsefaliidi, meningiidi või meningoentsefaliidi juhud. Kui tekib entsefaliit, meningiit või meningoentsefaliit, tuleb ravi Fingolimod Accord'iga katkestada ja alustada vastavale infektsioonile asjakohase raviga. Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga 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 ravi alustamist Fingolimod Accord'iga kontrollida *varicella zoster*'i viiruse (VZV) antikehade suhtes. Enne ravi alustamist fingolimoodiga on soovitatav antikehade suhtes negatiivsete patsientide vaktsineerimine *varicella* vastu (vt lõik 4.8). Ravi algust fingolimoodiga tuleb lükata edasi 1 kuu võrra, et võimaldada vaktsinatsiooni täielikku toimet.

## Krüptokokk-meningiit

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.

## Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Müügiloo saamise järgselt on fingolimoodiga ravi ajal teatatud PML-i esinemisest (vt lõik 4.8). PML on oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John Cunninghami viirus (JCV), infektsioon võib olla surmlõppega või põhjustada raske puude. Enamik PML-i juhte on tekkinud pärast 2 või enam aastat ravi fingolimoodiga. Lisaks fingolimoodiga kokkupuute kestusele on muudeks võimalikeks PML-i riskiteguriteks eelnev ravi immunosupressantide või immunomodulaatoritega ja/või raske lümfopenia ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ). Kõrge riskiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida PML-i nähtude või sümptomite suhtes. PML tekib vaid JCV infektsiooni korral. JCV testimisel tuleb arvestada, et lümfopenia mõju anti-JCV antikehade testi täpsusele ei ole fingolimoodiga ravi saavatel patsientidel uuritud. 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). Regulaarsel MRI (vastavalt riiklikele ja kohalikele soovitudele) tegemisel tuleb olla tähelepanelik PML-ile viitavate kollete suhtes. MRI leid võib muutuda positiivseks enne kliiniliste nähtude ja sümptomite avaldumist. Iga-aastane MRI tegemine on osa ettevaatusabinõudest, mis on eriti 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. PML-i kinnitamise korral tuleb ravi fingolimoodiga lõplikult katkestada (vt ka lõik 4.3).

Patsientidel, keda raviti sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptori modulaatoritega, sealhulgas fingolimoodiga, kellel tekkis PML ja kes seejärel ravi katkestasid, on teatatud põletikulisest immuunrekonstitutsiooni sündroomist (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS). IRIS avaldub patsiendi kliinilise seisundi halvenemisega, mis võib olla kiire, võib põhjustada tõsiseid neuroloogilisi tüsistusi või surma ning on sageli seotud MRI-s nähtavate iseloomulike muudatustega. Aeg IRIS-e tekkeni PML-ga patsientidel oli tavaliselt nädalatest kuudeni pärast S1P modulaatori kasutamise katkestamist. IRIS-e tekke suhtes tuleb patsienti jälgida ja sellega seotud põletikku asjakohaselt ravida.

#### Inimese papilloomiviiruse infektsioon

Inimese papilloomiviiruse (*human papilloma virus*, HPV) infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist on teatatud turuletulekujärgselt fingolimoodiga ravi ajal (vt lõik 4.8). Fingolimoodi immuunsust pärssivate omaduste tõttu peab enne fingolimoodiga ravi alustamist kaaluma HPV-vastast vaktsineerimist, võttes arvesse vaktsineerimissoovitusi. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist soovitatakse vastavalt standardravi juhisteile.

#### 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.

Uveiidi 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 uveiidi anamneesiga SM-iga patsientidel soovitatakse läbida oftalmoloogiline hindamine enne ravi alustamist ja teha kontrolluuringuid ravi jooksul.

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

#### Maksakahjustus

Fingolimoodiga ravi saavatel *sclerosis multiplex*'i patsientidel on teatatud maksaensüümide, eritialaniinaminotransferaasi (ALAT), aga ka gammaglutamüültransferaasi (GGT) ja

aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemisest. Teatatud on ka mõnest ägeda maksapuudulikkuse juhust, mis vajas maksasiirdamist, ja kliiniliselt olulisest maksakahjustusest. Maksakahjustuse nähud, sealhulgas märgatavalt tõusnud seerumi maksaensüümide ja üldbilirubiini sisaldus, esinesid juba kümme päeva pärast esimese annuse manustamist ja neist on teatatud ka pärast pikaajalist kasutamist. 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 taasalgustamisel 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 ja bilirubiini tasemed peavad enne ravi alustamist olema kättesaadavad. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb jälgida maksa transaminaaside ja seerumi bilirubiini taset ravi ajal 1., 3., 6., 9. ja 12. kuul ning seejärel perioodiliselt kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga. Kliiniliste sümptomite puudumisel, kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 3, kuid madalam kui 5 korda üle NÜPi, ilma seerumi bilirubiini sisalduse tõusuta, tuleb mõõtmisi teha tihemini, sealhulgas mõõta seerumi bilirubiini ja aluselise fosfataasi (*alkaline phosphatase*, ALP) sisaldust, et teha kindlaks, kas esineb täiendavaid tõuse ja maksafunktsiooni häirete alternatiivset etioloogiat. Kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 5 korda üle NÜPi või vähemalt 3 korda üle NÜPi koos igasuguse kaasuva tõusuga seerumi bilirubiini sisalduses, tuleb katkestada ravi Fingolimod Accord'iga. Tuleb jätkata maksafunktsiooni jälgimist. Kui seerumi tasemed normaliseeruvad (sealhulgas juhul, kui tuvastatakse alternatiivne maksafunktsiooni häire põhjus), võib taasalgustada ravi Fingolimod Accord'iga vastavalt patsiendi hoolikale kasu-riski hinnangule.

Patsientidel, kellel tekivad maksafunktsiooni häiretele viitavad sümptomid nagu seletamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus või ikterus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida kohe maksaensüüme ja bilirubiini ja ravi katkestada, kui kinnitub oluline maksakahjustus. Ravi ei tohi jätkata enne, kui ei ole tuvastatud maksakahjustuse nähtude ja sümptomite võimalik alternatiivne etioloogia.

Ehkki puuduvad andmed, mis kinnitaksid, et juba esineva maksahaigusega patsientidel on Fingolimod Accord'i kasutamisel kõrgeenenud maksafunktsiooni analüüsides tekkerisk 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 perifeersetes 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 vererõhu 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 tuleb vererõhku regulaarselt jälgida.

### Respiratoorsed toimed

Fingolimoodiga täheldati väikest annusest sõltuvat forsseeritud ekspiratoorse mahu (FEV<sub>1</sub>) 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 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 krambid. 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 ravimi eritumise poolväärtusajaga 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 tsütopenia) 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 eritumise 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 pahaloolumisest 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.

Pahaloolumuliste 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 katkestada.

### Rasestumisvõimelised naised

Ohu tõttu lootele on fingolimood vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele 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 kahjustuskolletest. Raskete ägenemiste korral peab tegema MRT uuringu, et välistada turselised kahjustuskolded. Arst peab juhupõhiselt kaaluma ravi katkestamist, 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.

Pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga PML-i tõttu on soovitatav patsiente jälgida põletikulise immuunrekonstitutsiooni sündroomi (PML-IRIS) tekke suhtes (vt „Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia“ eespool).

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 tunnusmärkide 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 mõjutavatel ravimitel, 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 lisavähenedamine 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 mitte mõjutavatele 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 (proteaasiinhibiitorid, 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 (etünnülöstradiooli 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 väärengute riski 2-kordse suurenemisega, kui seda manustati raseduse ajal, võrreldes üldpopulatsioonis täheldatud määraga (2...3%; EUROCAT).

Järgnevatest rasketest väärengutest teatati kõige sagedamini:

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

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 (sfgnosiin-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 meditsiinalast 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**

Fingolimood ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Siiski võib aeg-ajalt ravi alustamisel 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

0,5 mg annuse puhul olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus  $\geq 10\%$ ) peavalu (24,5%), maksaensüümide aktiivsuse tõus (15,2%), kõhulahtisus (12,6%), köha (12,3%), gripp (11,4%), sinusiit (10,9%) ja seljavalu (10,0%).

#### Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt spontaansete teatiste või kirjanduse juhtude kaudu teatatud kõrvaltoimed on toodud allpool. 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). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

|                                                                                      |                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>                                              |                                                                                                                                                     |
| Väga sage:                                                                           | Gripp<br>Sinusiit                                                                                                                                   |
| Sage:                                                                                | Herpesviirusnakkused<br>Bronhiit<br><i>Tinea versicolor</i>                                                                                         |
| Aeg-ajalt:                                                                           | Pneumoonia                                                                                                                                          |
| Teadmata:                                                                            | Progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)**<br>Krüptokokk-infektsioonid**                                                              |
| <b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b> |                                                                                                                                                     |
| Sage:                                                                                | Basaalrakuline kartsinoom                                                                                                                           |
| Aeg-ajalt:                                                                           | Pahaloomuline melanoom****                                                                                                                          |
| Harv:                                                                                | Lümfoom***<br>Lamerakk-kartsinoom****                                                                                                               |
| Väga harv:                                                                           | Kaposi sarkoom****                                                                                                                                  |
| Teadmata:                                                                            | Merkelirakk-kartsinoom***                                                                                                                           |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>                                                  |                                                                                                                                                     |
| Sage:                                                                                | Lümfopeenia<br>Leukopeenia                                                                                                                          |
| Aeg-ajalt:                                                                           | Trombotsütopeenia                                                                                                                                   |
| Teadmata:                                                                            | Autoimmuunne hemolüütiline aneemia***<br>Perifeerne turse***                                                                                        |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>                                                         |                                                                                                                                                     |
| Teadmata:                                                                            | Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas lööve, urtikaaria ja angioödeem ravi alustamisel***<br>Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom (IRIS)** |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>                                                       |                                                                                                                                                     |
| Sage:                                                                                | Depressioon                                                                                                                                         |
| Aeg-ajalt:                                                                           | Meeleolu langus                                                                                                                                     |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                                                          |                                                                                                                                                     |
| Väga sage:                                                                           | Peavalu                                                                                                                                             |
| Sage:                                                                                | Pearinglus<br>Migreen                                                                                                                               |
| Aeg-ajalt:                                                                           | Krambid                                                                                                                                             |
| Harv:                                                                                | Pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroom*                                                                                                     |
| Teadmata:                                                                            | Raske haiguse ägenemine pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga***                                                                                    |
| <b>Silma kahjustused</b>                                                             |                                                                                                                                                     |
| Sage:                                                                                | Ähmane nägemine                                                                                                                                     |
| Aeg-ajalt:                                                                           | Maakula turse                                                                                                                                       |
| <b>Südame häired</b>                                                                 |                                                                                                                                                     |
| Sage:                                                                                | Bradükardia<br>Atrioventrikulaarne blokaad                                                                                                          |
| Väga harv:                                                                           | T-saki inversioon***                                                                                                                                |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                                                           |                                                                                                                                                     |
| Sage:                                                                                | Hüpertensioon                                                                                                                                       |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>                              |                                                                                                                                                     |
| Väga sage:                                                                           | Köha                                                                                                                                                |
| Sage:                                                                                | Düspnoe                                                                                                                                             |
| <b>Seedetrakti häired</b>                                                            |                                                                                                                                                     |
| Väga sage:                                                                           | Kõhulahtisus                                                                                                                                        |
| Aeg-ajalt:                                                                           | Iiveldus***                                                                                                                                         |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b>                                                     |                                                                                                                                                     |
| Teadmata:                                                                            | Äge maksapuudulikkus***                                                                                                                             |

|                                                      |                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>               |                                                                                                                                                         |
| Sage:                                                | Ekseem<br>Alopeetsia<br>Sügelus                                                                                                                         |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>      |                                                                                                                                                         |
| Väga sage:                                           | Seljavalu                                                                                                                                               |
| Sage:                                                | Liigesevalu<br>Lihasevalu                                                                                                                               |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> |                                                                                                                                                         |
| Sage:                                                | Asteenial                                                                                                                                               |
| <b>Uuringud</b>                                      |                                                                                                                                                         |
| Väga sage:                                           | Maksaensüümide aktiivsuse tõus (alaniinaminotransferaasi, gammaglutamüültransferaasi ja aspartaaminotransferaasi taseme tõus)                           |
| Sage:                                                | Kehakaalu langus***<br>Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine                                                                                      |
| Aeg-ajalt:                                           | Neutrofiilide hulga vähenemine                                                                                                                          |
| *                                                    | Sageduskategooria põhineb kõikidest uuringutest hinnanguliselt ligikaudu 10 000-lt fingolimoodi saanud patsiendilt saadud andmetel.                     |
| **                                                   | PML-ist, IRIS-ist ja krüptokokk-infektsioonidest (sealhulgas krüptokokk-meningiidi juhtudest) on teatatud turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).           |
| ***                                                  | Kõrvaltoimed spontaansest teatistest ja kirjandusest                                                                                                    |
| ****                                                 | Sageduse kategooria 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 platsebo 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 teatatud dissemineerunud herpesinfektsiooni juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

Turuletulekujärgselt on teatatud 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 teatatud turuletulekujärgselt fingolimoodiga ravi ajal (vt lõik 4.4). 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 juhisteile.

##### 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. 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.

#### Bradüarütmia

Ravi alustamine põhjustab südame löögisageduse mõõduvat vähenemist ja seda võib seostada ka atrioventrikulaarse 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 teatatud mõõduvast 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 mõõduvad, 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 mõõduvat 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. Väikesel arvil 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 perifeersete arterite oklusiivset haigust.

#### Respiratoorne süsteem

Forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu (FEV<sub>1</sub>) 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<sub>1</sub> 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 (vt ka lõik 4.4, „Respiratoorsed toimed“).

#### 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*) (vt ka lõik 4.4, „Kasvajad“).

#### 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: antineoplastilised ja immunomoduleerivad ained, immunosupressandid, sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptori modulaatorid, ATC-kood: L04AE01

#### 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. Loomkatsetes on näidanud, et ümberjaotumine vähendab patogeensete lümfotsüütide, kaasa arvatud põletikueelsete Th17-rakkude, infiltratsiooni kesknärvisüsteemi, kus need osaleksid närvipõletikus ja närvikoe kahjustamises. Loomkatsetes ja *in vitro* eksperimentid 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 esialgsest perifeerses veres. Pideval igapäevasel manustamisel jätkab lümfotsüütide arv vähenemist kahe nädalase perioodi jooksul ja jõuab minimaalse arvuni umbes 500 rakku/mikroliitris ehk umbes 30%-ni esialgsest. Kaheksateist protsenti patsientidest saavutas minimaalse lümfotsüütide arvu alla 200 raku/mikroliitris vähemalt ühel korral. Lümfotsüütide arv püsib väiksena igapäevase annustamise korral. Enamik T- ja B-lümfotsüüte liigub regulaarselt läbi lümfoorganite 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 lümfoorganitesse, 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 esialgsest. Monotsüüte fingolimood ei mõjuta.

Fingolimood põhjustab ravi alustamisel südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja atriuventrikulaarse 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. Inhaleeritava 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<sup>+</sup> 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 FEV<sub>1</sub> ja forsseeritud ekspiratoorse voolukiiruse (FEF) 25...75 abil. Siiski on fingolimoodi üksikannused  $\geq 5$  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  $\geq 2$  ägenemist või eelneva aasta jooksul  $\geq 1$  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-l 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**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Fingolimood<br/>0,5 mg</b> | <b>Platseebo</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>Kliinilised tulemusnäitajad</b>                                                                                                                                                                                                                                                  |                               |                  |
| 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)*            |                  |
| <b>MRT tulemusnäitajad</b>                                                                                                                                                                                                                                                          |                               |                  |
| 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<br>** p<0,001, *p<0,05, võrreldes platseeboga<br>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**

|                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Fingolimood<br/>0,5 mg</b> | <b>Platseebo</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>Kliinilised tulemusnäitajad</b>                                                                                                                                                                                                                                        |                               |                  |
| 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)             |                  |
| <b>MRT tulemusnäitajad</b>                                                                                                                                                                                                                                                |                               |                  |
| Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmine) arv 24 kuu jooksul                                                                                                                                                                                                    | 0,0 (2,3)**                   | 4,0 (8,9)        |
| Gd-kontrasteeruvate 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<br>** p<0,001 võrreldes platseeboga<br>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**

|                                                                                                         | <b>Fingolimood<br/>0,5 mg</b> | <b>Beeta-1a-<br/>interferoon,<br/>30 µg</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Kliinilised tulemusnäitajad</b>                                                                      |                               |                                             |
| 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)             |                                             |
| <b>MRT tulemusnäitajad</b>                                                                              |                               |                                             |
| Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmine) arv 12 kuu jooksul                                  | 0,0 (1,7)*                    | 1,0 (2,6)                                   |
| Gd-kontrasteeruvate 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**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Fingolimood<br/>0,25 mg või 0,5 mg</b> | <b>Beeta-1a-interferoon<br/>30 µg</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Kliinilised tulemusnäitajad</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | N=107                                     | N=107 <sup>#</sup>                    |
| Aasta keskmine ägenemiste määr (esmane tulemusnäitaja)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,122**                                   | 0,675                                 |
| 12 kuu jooksul ägenemisteta patsientide osakaal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 85,7**                                    | 38,8                                  |
| <b>MRT tulemusnäitajad</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                           |                                       |
| Aastane uute või suurenevate T2-kollete määr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n=106                                     | n=102                                 |
| Kohandatud keskmine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4,393**                                   | 9,269                                 |
| Gd-kontrasteerivate T1-kollete arv skaneeringul                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n=106                                     | n=101                                 |
| 24 kuu jooksul                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |                                       |
| Kohandatud keskmine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,436**                                   | 1,282                                 |
| Ajuatroofia aastane määr algväärtusest 24 kuu jooksul                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n=96                                      | n=89                                  |
| Vähimruutude keskmine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -0,48*                                    | -0,80                                 |
| <p># Üks patsient, kes oli randomiseeritud saama beeta-1a-interferooni lihasesisesse süstina, ei olnud võimeline neelama topeltlimitatsiooniga ravimit ja lahkus uuringust. Patsient jäeti täisanalüüsist ja ohutusandmestikust välja.</p> <p>* p&lt;0,05, ** p&lt;0,001, võrreldes beeta-1a-interferooniga.</p> <p>Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid olid täisanalüüsi andmestik.</p> |                                           |                                       |

## 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  $1200 \pm 260$  liitrit. Uuring nelja terve isikuga, kes said intravenoosselt ühekordse annuse fingolimoodi radiojodeeritud analoogi, näitas, et fingolimood tungib aju. 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.

[<sup>14</sup>C] 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±2,3 l/h ja keskmine näiv terminaalne eritumise poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on 6...9 päeva. Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi sisaldus veres väheneb terminaaletes faasis paralleelselt, mis viib mõlema sarnaste poolväärtusaegadeni.

Pärast suukaudset manustamist eritub umbes 81% annusest aeglaselt uriiniga inaktiivsete metaboliitidenä. 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 näival annusega proportsionaalselt pärast korduvaids üks kord päevas manustatud 0,5 mg või 1,25 mg annuseid.

## Omadused patsientide erirühmades

### Sugu, etniline päritolu ja neerupuudulikkus

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

### Maksakahjustus

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).

### Eakad patsiendid

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 (lümfoopenia ja lümfoïdatroofia), 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 pahaloormulise 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 klastogeneenne.

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

### Noorloomade uuringud

Kahest noorte rottidega läbiviidud toksilisuse uuringute tulemusest ilmneseid mõningased toimed neurokäitumuslikule vastusele, hilinevad seksuaalsele küpsusele ja vähenenud immuunvastusele korduvate stimulatsioonide peale meriteo *Megathura crenulata* hemotsüüniiniga (*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

võpatusreaktsioon kuulnud 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)  
Kaaliumhüdroksoid  
Must 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, 6ª 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: 25. juuni 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. detsember 2024

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<https://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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

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 veebiportaalis.

## **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 meelepead 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 meelepead, mida anda vajaduse korral patsientidele, nende vanematele (või seaduslikele eestkostjatele) ja hooldajatele.

### Arsti meelepea

Arstidele suunatud meelepea peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

| Ohutuse teema                                                                                                        | Ohutuse peamised sõnumid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bradüarütmia (sealhulgas juhtivushäire ning hüpotensiooniga tüsistunud bradükardia), mis esineb peale esimest annust | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ärge alustage ravi Fingolimod Accord'iga patsientidel, kellel on südamehaigus või kes võtavad ravimeid, millega on Fingolimod Accord vastunäidustatud.</li> <li>• Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga patsientidel, kellel on eelnev haigusseisund või kes võtavad samaaegselt ravimeid, millega kaasneb suurenenud risk tõsiste rütmihäirete või bradükardia tekkeks, veenduge, et oodatav kasu ületab võimalike riske ning konsulteerige kardioloogiga sobivaima jälgimisskeemi leidmiseks (patsienti on soovitatav jälgida pikemalt vähemalt üle öö ravi alustamisel) ja/või samaaegselt tarvitatavate ravimite vahetamiseks.</li> <li>• Jälgige kõiki patsiente vähemalt 6 tundi bradükardia nähtude ja sümptomite suhtes pärast Fingolimod Accord'i esimest annust, sealhulgas teostage elektrokardiogramm (EKG) ning mõõtke vererõhku enne ravi algust ja 6 tundi pärast esimest annust.</li> <li>• Kui peale manustamist ilmnevad bradükardia nähud ja sümptomid, pikenda esimese annuse jälgimist vastavalt eeskirjadele kuni taandumiseni; ole kursis kriteeriumitega (nt vajadus farmakoloogilise sekkumise järele, vanusepõhised südame löögisageduse referentsväärtused, uued EKG leiud), mis õigustaksid üle öö jälgimist.</li> <li>• Pärast ravi katkestamist või ööpäevase annuse suurendamist järgige esimese annuse jälgimise soovitusi.</li> </ul> |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maksa transaminaaside tõus | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ravi Fingolimod Accord'iga ei tohi alustada raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C).</li> <li>• Maksa transaminaaside ja seerumi bilirubiini taset tuleb jälgida enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga ja ravi ajal igal 3. kuul esimesel raviaastal ning seejärel perioodiliselt kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga.</li> <li>• Kliiniliste sümptomite puudumisel, kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 3, kuid madalam kui 5 korda üle normivahemiku ülemise piiri (NÜP) ilma seerumi bilirubiini sisalduse tõusuta, tuleb mõõtmisi teha tihemini. Kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 5 korda üle NÜPi või vähemalt 3 korda üle NÜPi koos igasuguse kaasuva tõusuga seerumi bilirubiini sisalduses, tuleb katkestada ravi Fingolimod Accord'iga. Ravi Fingolimod Accord'iga võib taasalustada vastavalt patsiendi hoolikale kasu-riski hinnangule.</li> <li>• Maksafunktsiooni häire kliiniliste sümptomitega patsiente tuleb viivitamatult hinnata ning ravi Fingolimod Accord'iga lõpetada kui märkimisväärne maksakahjustus on kinnitust leidnud. Kui seerumi tasemed normaliseeruvad (sealhulgas juhul, kui tuvastatakse alternatiivne maksafunktsiooni häire põhjus), võib taasalustada ravi Fingolimod Accord'iga vastavalt patsiendi hoolikale kasu-riski hinnangule.</li> </ul> |
| Maakula turse              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Põhjalik oftalmoloogiline uuring tuleb läbi viia enne ravi alustamist ja ravi ajal Fingolimod Accord'iga diabeedi või uveiidi anamneesiga patsientidel.</li> <li>• Põhjalik oftalmoloogiline uuring tuleb läbi viia 3...4 kuud pärast ravi alustamist Fingolimod Accord'iga.</li> <li>• Patsientidel, kellel tekib kollatähni degeneratsioon, on soovitatav ravi Fingolimod Accord'iga katkestada. Ravi Fingolimod Accord'iga jätkata alles pärast hoolikat kasu/riski hindamist.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Oportunistlikud infektsioonid, sealhulgas <i>varicella zoster</i>'i viirus (VZV), teised herperviirusinfektsioonid peale VZV, seeninfektsioonid</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ravi Fingolimod Accord'iga ei tohi alustada patsientidel, kellel on teadaolev immuunpuudulikkuse sündroom, oportunistlike infektsioonide suurenenud risk, sealhulgas nõrgenenud immuunsusega patsiendid või rasked aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid (hepatiit, tuberkuloos).</li> <li>• Ravi Fingolimod Accord'iga võib alustada patsientidel, kellel on olnud varasemalt raske aktiivne infektsioon, mis on taandunud.</li> <li>• Aditiivse toimet tõttu immuunsüsteemile ei tohi samaaegselt manustada antineoplastilisi, immunomoduleerivaid või immunosupresseerivaid ravimeid. Samal põhjusel tuleb pikaajalise samaaegse kortikosteroidravi alustamist hoolikalt kaaluda.</li> <li>• Kontrollige enne ravi ja ravi ajal Fingolimod Accord'iga täisvere lümfotsüütide hulka. Katkestage ravi, kui lümfotsüütide arv on <math>&lt; 0,2 \times 10^9/l</math> kuni paranemiseni.</li> <li>• Paluge patsientidel viivitamata teatada kõikidest infektsiooninähtudest ja -sümptomitest ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja kuni 2 kuu vältel pärast ravi lõpetamist.</li> <li>• Võimalike tõsiste infektsioonide korral hinnake patsienti viivitamatult ning kaaluge suunamist nakkushaiguse korral. Kaaluge Fingolimod Accord'iga ravi katkestamist ja kasu/riski hindamist enne järgnevat ravi taasalustamist.</li> <li>• Pidage meeles, et ravi ajal Fingolimod Accord'iga on esinenud tõsiseid, eluohtlike ja mõnikord surmaga lõppenud kesknärvisüsteemi (KNS) oportunistlike infektsioone, sealhulgas herpesviirusnakkust (entsefaliit, meningiit ja meningoentsefaliit; täheldatud igal ajal) ja krüptokokk-meningiit (täheldatud ligikaudu pärast 2...3 aastat).</li> <li>• Kesknärvisüsteemi herperviirusega patsientidel tuleb Fingolimod Accord'i kasutamine katkestada. Krüptokokk-meningiidi infektsiooniga patsientidel tuleb Fingolimod Accord'i kasutamine katkestada ja ravi taasalustamist tuleb hoolikalt spetsialistiga arutada.</li> <li>• Informeerige patsiente, et ravi ajal Fingolimod Accord'iga ei tohi nad saada nõrgestatud elusvaktsiine ja et teised vaktsiinid võivad olla vähem tõhusad.</li> <li>• Patsienti on soovitatav kontrollida <i>varicella zoster</i>'i viiruse (VZV) antikehade suhtes ning täielik vaktsineerimine <i>varicella zoster</i>'i viiruse vastu on soovitatav antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel. Ravi algust Fingolimod Accord'iga tuleb lükata edasi 1 kuu võrra, et saabuks vaktsiini täielik toime.</li> <li>• Enne ravi alustamist on soovitatav vaktsineerimine inimese papilloomiviiruse (<i>human papilloma virus</i>, HPV) suhtes.</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)</p>                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ärge raviga patsiente Fingolimod Accord'iga, kellel on kahtlustatav või kinnitatud PML.</li> <li>• Pidage meeles, et PML-i on valdavalt täheldatud pärast 2 või enam aastat kestnud ravi fingolimoodiga.</li> <li>• Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga tuleb teha tavaliselt 3 kuu jooksul võrdluseks MRT. Iga-aastast MRT-d võib kaaluda patsientidel, kellel on mitu PML-ga seotud üldist riskifaktorit. PML-i kahtluse korral teostage viivitamatult diagnostiline MRT ja peatage ravi FINGOLIMOD ACCORD'iga kuni PML-i välistamiseni. Kui PML on kinnitatud, peab ravi Fingolimod Accord'iga lõplikult katkestama.</li> <li>• Patsientidel, keda raviti sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptori modulaatoritega, sealhulgas fingolimoodiga, kellel tekkis PML ja kes seejärel ravi katkestasid, on teatatud põletikulisest immuunrekonstitutsiooni sündroomist (<i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i>, IRIS). Aeg IRIS-i tekkeni PML-ga patsientidel oli tavaliselt nädalatest kuudeni pärast S1P modulaatori kasutamise katkestamist. IRIS-e tekke suhtes tuleb patsienti jälgida ja sellega seotud põletikku asjakohaselt ravida.</li> </ul> |
| <p>Reproduktsioonitoksilisus</p>                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fingolimod Accord on teratogeenne ja vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni või kes on rasedad.</li> <li>• Ravi ajal ja kahe kuu vältel pärast tarvitamise lõpetamist peavad rasestumisvõimelised naised kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.</li> <li>• Nõustage rasestumisvõimelisi naisi, sealhulgas neide, nende vanemaid (või seaduslikke eestkostjaid) ja hooldajaid enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt tõsisest ohust lootele ning tõhusate rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas nii ravi ajal kui ka kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist.</li> <li>• Enne ravi alustamist peab olema kinnitatud negatiivne rasedustest ja testi tuleb korrata sobivate ajavahemike järel.</li> <li>• Kui naine rasestub ravi ajal, katkestage ravi Fingolimod Accord'iga ning tuleb arvestada haiguse võimaliku ägenemisega.</li> <li>• Ravi Fingolimod Accord'iga tuleb katkestada 2 kuud enne rasestuda soovimist.</li> </ul>                                                                                                                                                           |
| <p>Nahakasvaja (basaalrakuline kartsinoom, Kaposi sarkoom, pahaloomuline melanoom, merkelirakk-kartsinoom, lamerakk-kartsinoom)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sooritage dermatoloogiline läbivaatus enne ravi alustamist ja seejärel iga 6 kuni 12 kuu järel.</li> <li>• Kahtlaste kahjustuste korral tuleb patsiendid suunata dermatoloogile.</li> <li>• Patsiente tuleb hoiatada kaitsmata päikese kiirguse eest.</li> <li>• Juhendage patsienti vältima samaaegset fototeraapiat UV-B-kiirguse või PUVA-fotokemoteraapiaga.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kasutamine lastel, sealhulgas mõju kasvule ja arengule. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kõik hoiatused ja ettevaatusabinõud ja jälgimine täiskasvanutele kehtivad ka lastele.</li> <li>Hinnake Tanneri skaalat, mõõtku pikkust ja kehakaalu vastavalt standarddravi juhiste.</li> <li>Enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga veenduge, et vaktsineerimisstaatus on ajakohane.</li> <li>Jälgige patsienti depressiooni ja ärevuse nähtude ja sümptomite suhtes.</li> </ul> |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhend

Patsiendi/lapsevanemate/hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

| Ohutuse teemad                                                                                                         | Ohutuse peamised sõnumid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bradüarütmia (sealhulgas juhtivushäired ning hüpotensiooniga tüsistunud bradükardia), mis esineb pärast esimest annust | <ul style="list-style-type: none"> <li>Teavitage oma arsti, kui teil on südamehaigus või võtate ravimeid, mis teadaolevalt aeglustavad teie südame löögisagedust.</li> <li>Enne Fingolimod Accord'i esimese annuse võtmist teeb teie arst EKG ja vererõhu mõõtmise.</li> <li>Teie arst jälgib pärast esimest annust teie südame löögisagedust. Vajalik võib olla pikaajaline jälgimine või jälgimine üle öö. Ravi taas alustamisel võib olla vajalik järelkontroll.</li> <li>Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast esimese Fingolimod Accord'i annuse võtmist sümptomid, mis viitavad madalale südame löögisagedusele (näiteks pearinglus, peapööritus, iiveldus või südamepekslemine).</li> <li>Pöörduge oma arsti poole, kui annus jääb vahele, sest võib osutuda vajalikuks korrata esimese annuse jälgimist.</li> </ul> |
| Maksa transaminaaside tõus                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Teavitage oma arsti, kui teil on probleeme maksaga.</li> <li>Enne ravi alustamist teeb teie arst teile maksafunktsiooni testi, seejärel tehakse testid regulaarsete ajavahemike järel kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist.</li> <li>Teatage oma arstile, kui märkate mõnda maksakahjustuse nähtudest (naha või silmavalgete kollaseks värvumist, ebaharilikult tumedat uriini, valu paremal pool kõhupiirkonnas, väsimust, tavapärasest väiksemat söögiisu või seletamatut iiveldust ja oksendamist).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Maakula turse                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Teie arst võib enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga ja vajadusel ravi ajal teha silmade kontrolli. Silmade järelkontrolli võib teha 3...4 kuud pärast ravi alustamist Fingolimod Accord'iga.</li> <li>Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist ükskõik missugused nägemise halvenemise sümptomid.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Oportunistlikud infektsioonid, sealhulgas <i>varicella zoster</i>'i viirus (VZV), teised herperviirusinfektsioonid peale VZV, seeninfektsioonid</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teie arst jälgib enne ravi alustamist ja ravi ajal Fingolimod Accord'iga vere lümfotsüütide arvu. Kui vere lümfotsüütide arv on liiga madal, võib ravi Fingolimod Accord'iga katkestada.</li> <li>• Teatage viivitamatult oma arstile kui teil on ravi ajal või kuni kaks kuud pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga infektsiooni nähud ja sümptomid (palavik, gripilaadsed sümptomid, peavalu koos jäiga kaelaga, valgustundlikkus, iiveldus, võõtohatis ja/või segasus või krampihood) [võivad olla meningiidi ja/või entsefaliidi sümptomid]).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)</p>                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PML on haruldane ajuhaigus, mida põhjustab infektsioon, mis võib põhjustada raske puude või surma.</li> <li>• Teie arst korraldab enne ravi alustamist ja ravi ajal magnetresonantstomograafia uuringu (MRT), et jälgida PML-i riski.</li> <li>• Kui teile tundub, et ravi ajal ja peale ravi Fingolimod Accord'iga teie SM süveneb või kui te märkate mis tahes uusi sümptomeid, näiteks muutused tujus või käitumises, uus või süvenev nõrkus ühel kehapoolel, nägemishäired, segasus, mäluhäired või kõne- ja suhtlemisraskused, rääkige sellest viivitamatult oma arstile. Need võivad olla PML-i või põletikulise reaktsiooni (tuntud kui põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom või IRIS) sümptomid, mis võivad PML-ga patsientidel esineda, kui peale Fingolimod Accord'i lõpetamist ravim väljub kehast.</li> <li>• Rääkige oma partneri või hooldajatega ja teavitage neid oma ravist. Teil võib esineda sümptomeid, mida te ei pruugi ise teadvustada.</li> </ul> |
| <p>Nahakasvaja (basaalrakuline kartsinoom, Kaposi sarkoom, pahaloomuline melanoom, Merkelirakk-kartsinoom, lamerakk-kartsinoom)</p>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Võtke kohe oma arstiga ühendust, kui märkate nahal sõlmekesi (nt läikivad pärldjad sõlmekesed), laiike või lahtisi haavu, mis ei parane nädalatega. Fingolimod Accord'iga ravitud <i>sclerosis multiplex</i>'i patsientidel on täheldatud nahakasvajaid. Nahakasvaja sümptomid võivad hõlmata nahakoe ebanormaalset kasvu või muutusi (nt ebaharilikud sünnimärgid) ühes värvi-, kuju- või suurusemuutusega ajas.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>Reproduktsioonitoksilisus</p>                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fingolimod Accord'i ei tohi kasutada rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid või kes on rasedad.</li> <li>• Ravi ajal ja kahe kuu vältel pärast tarvitamise lõpetamist peavad rasestumisvõimelised naised kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.</li> <li>• Teatage kohe oma arstile, kui te (planeeritult või planeerimata) rasestute ravi ajal Fingolimod Accord'iga või 2 kuud pärast ravi lõppu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spetsiaalselt lastele | <p>Kõik hoiatused ja ettevaatusabinõud ning jälgimine täiskasvanutel kehtivad ka laste kohta. Lisaks:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teie arst hindab pikkust, kaalu ja puberteedi staadiumit vastavalt standardravi juhiste.</li> <li>• Teie arst tagab enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga, et teie vaktsineerimisstaatus on ajakohane.</li> <li>• Jälgimine depressiooni ja ärevuse tunnuste ja sümptomite suhtes.</li> </ul> |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Rasedusega seotud patsiendi meelespea

Rasedusega seotud patsiendi meelespea peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• FINGOLIMOD ACCORD'I RASEDUSE AJAL KASUTAMINE VÕIB KAHJUSTADA TEIE SÜNDIMATA LAST. Fingolimod Accord on vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni. Patsiendid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni Fingolimod Accord'i võtmise ajal ja 2 kuud pärast ravi lõppu. Teie arst nõustab tõhusa rasestumisvastase vahendi osas.</li> <li>• Teie arst nõustab enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt Fingolimod Accord'i ohust lootele ja vajalikest tegevustest selle ohu minimeerimiseks.</li> <li>• Enne ravi alustamist peab rasedustesti tegema ja enne ravi alustamist peab arst negatiivset rasedustesti kinnitama. Seda tuleb sobivate ajavahemike järel korrata.</li> <li>• Ravi ajal EI TOHI naised rasestuda. Kui naine rasestub või soovib rasedaks jääda, tuleb ravi Fingolimod Accord'iga katkestada.</li> <li>• Teavitage otsekohe oma arsti, kui arvate, et olete rase. Teie arst pakub nõustamist raseduse korral ja hindab mistahes raseduse tulemust.</li> <li>• Teavitage kohe oma arsti, kui <i>sclerosis multiplex</i> ägeneb pärast ravi katkestamist Fingolimod Accord'iga.</li> </ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**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-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, 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 TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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/1/20/1450/004  
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. KÕLBLIKUSAEG**

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 kulgevat SM-i iseloomustavad korduvad kesknärvisüsteemi atakid (haiguse ägenemine), mis viitavad KNS-i põletikule. Sümptomid on patsientidel erinevad, kuid hõlmavad tavaliselt käimisraskusi, 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 teie arst kahtlustab, et teil võib olla **haruldane ajuhaigus, mida kutsutakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML) või kui PML on kinnitust leidnud**.
- 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 või te pole kindel, **pidage enne Fingolimod Accord'i võtmist nõu oma arstiga**.

### 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 vaktsineerida**;
- **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 köha;

Kui ükskõik mis neist kehtib teie kohta või te pole kindel, **pidage enne Fingolimod Accord'i võtmist nõu oma arstiga**.

### Südame aeglane löögisagedus (bradükardia) ja ebaregulaarne südamestegevus

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 rasked, 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. Selle perioodi jooksul ei ole kliiniliselt olulist mõju südame löögisagedusele tavaliselt oodata.

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 teil 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 vaktsineerimine enne ravi alustamist Fingolimod Accord'iga. Sellisel juhul lükkab teie arst ravi algust Fingolimod Accord'iga edasi kuni möödub üks kuu täieliku vaktsineerimise 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, teil on vöötohatis või teil esineb peavalu koos kaela jäikusega, valgustundlikkuse, iivelduse, lööbe ja/või segasusseisundiga või krampihoogudega (need võivad olla seen- või herpesviiruse nakkusest põhjustatud meningiidi ja/või entsefaliidi sümptomid), võtke kohe oma arstiga ühendust, sest see võib olla raske ja eluohtlik.

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

#### PML

PML on haruldane ajuhaigus, mida põhjustab infektsioon ning võib põhjustada raske puude või surma. Teie arst teostab enne ravi ja ravi ajal teile magnetresonantstomograafia (MRT) uuringu, et jälgida PML-i riski.

Kui teile tundub, et teie SM süveneb või kui te märkate mis tahes uusi sümptomeid, näiteks muutused tujus või käitumises, uus või süvenev nõrkus ühel kehapoolel, nägemishäired, segasus, mäluhäired või kõne- ja suhtlemisraskused, rääkige sellest kohe oma arstile. Need võivad olla PML-i sümptomid. Rääkige oma partneri või hooldajatega ja teavitage neid oma ravist. Teil võib esineda sümptomeid, mida te ei pruugi ise teadvustada.

Kui teil tekib PML, on võimalik seda ravida ning ravi Fingolimod Accord'iga lõpetatakse. Mõnedel inimestel tekib põletikuline reaktsioon ravi lõpetamisel Fingolimod Accord'iga. See reaktsioon (tuntud ka kui põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom või IRIS) võib põhjustada teie seisundi halvenemist, sealhulgas ajufunktsiooni halvenemist.

#### 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 neuriit). Esialgu 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 (pruuni värvi), valu kõhupiirkonna paremas küljes, väsimust, tavapärasest väiksemat söögiisu 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.**

Enne ravi, selle ajal ja pärast ravi 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 vereanalüüsides 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 suures. 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 vereanalüüsides. 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 teil 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 osutuda 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 südame tegevust (vt eespool „Aeglane südame löögisagedus (bradükardia) ja ebaregulaarne südame tegevus“);
- 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 ravimite:

- **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 sotalool. 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 rasestumisvõimeline 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 rasestumisvõimeline 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 rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Fingolimod Accord'iga ja 2 kuud pärast ravimi võtmise lõpetamist, et vältida rasestumist. Rääkige oma arstiga usaldusväärsetest rasestumisvastastest 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 nahasõlmekesena, 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, tõmbused (sagedasem lastel ja noorukitel kui täiskasvanutel).

#### **Harv** (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- seisund, mida nimetatakse pöörduvaks posterioorse entsefalopaati 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)

- kõrvalekalded 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 näoturset, mis tekib suurema tõenäosusega Fingolimod Accord'i esimesel ravipäeval;
- maksakahjustuse (sealhulgas maksapuudulikkuse) nähud, nagu naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi), iiveldus ja oksendamine, valu kõhupiirkonna paremas küljes, tume uriin (pruuni värvi), tavapärasest väiksem söögiisu, väsimus ja muutused maksafunktsiooni testides. Väga harvadel juhtudel võib maksapuudulikkus olla põhjuseks maksasiirdamisele;
- progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaati (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;
- põletikuline reaktsioon pärast ravi lõpetamist Fingolimod Accord'iga (tuntud kui põletikuline immuunrekontitutsiooni sündroom või IRIS);
- 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 nahavärvi 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;
- kehvvveresuse 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 lihasevalu, 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)

- pügarai, naha seenhaigus (*tinea versicolor*);
- peeringlus;
- tugev peavalu, millega sageli kaasneb iiveldus, oksendamine ja valgustundlikkus (migreen);
- vere valgeliblede (lümfootsüüdid, 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.

Ärge kasutage seda ravimit, 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), kaaliumhüdroksiid, must 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 musta tindiga trükitud „FO 0.5 mg“.

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.

### **Müügiloa hoidja**

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL  
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Tel: +30 210 7488 821

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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