**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Accord 0,5 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra fingolimodo hidrochlorido, atitinkančio 0,5 mg fingolimodo (*fingolimodum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Šviesiai geltonos spalvos nepermatoma / balta nepermatoma „3“ dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios dangtelio juodu rašalu įspausta „FO 0.5 mg. Kapsulėje yra baltų ar beveik baltų miltelių. Kiekviena kapsulė yra maždaug 15,8 mm ilgio.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Fingolimod Accord taikoma kaip ligos eigą modifikuojanti monoterapija itin aktyvios formos recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei gydyti šioms suaugusių pacientų ir 10 metų bei vyresnių vaikų grupėms:

- Itin aktyvia ligos forma sergantiems pacientams, kuriems nepadeda visavertis ir tinkamas gydymo kursas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu preparatu (išimtys ir informacija apie išplovimo (šalinimo iš organizmo) periodus pateikiamos 4.4 ir 5.1 skyriuose).

arba

- Sparčiai besivystančia sunkia recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurie patyrė 2 arba daugiau negalią sukeliančių paūmėjimų per vienerius metus, bei kuriems atlikus galvos smegenų MRT nustatyta 1 arba daugiau gadolinį kaupiančių židinių arba reikšmingai padaugėjo T2 režime matomų židinių, lyginant su paskutiniuoju neseniai atliktu MRT tyrimu.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų skirti ir toliau tęsti išsėtinės sklerozės srityje patirties turintis gydytojas.

<u>Dozavimas</u>

Suaugusiesiems rekomenduojama Fingolimod Accord dozė yra po vieną per burną vartojamą 0,5 mg kapsulę kartą per parą.

Vaikams (10 metų ir vyresniems) rekomenduojama dozė priklauso nuo kūno svorio:

- vaikams, kurių kūno svoris yra ≤ 40 kg: po vieną per burną vartojamą 0,25 mg kapsulę kartą per parą;
- vaikams, kurių kūno svoris yra > 40 kg: po vieną per burną vartojamą 0,5 mg kapsulę kartą per parą.

Vaikams, kuriems gydymas pradedamas 0,25 mg kapsulėmis ir kuriems vėliau kūno svoris stabiliai viršija 40 kg, reikia pakeisti gydymą į 0,5 mg kapsules.

Keičiant gydymą iš 0,25 mg į 0,5 mg paros dozę, rekomenduojama pakartotinai laikytis tokių pat pirmosios dozės poveikio stebėjimo priemonių, kaip ir pradedant gydymą.

Fingolimod Accord negaminamas 0,25 mg stiprumo. Prireikus vartoti šio stiprumo dozę, turi būti vartojama kitų rinkoje esančių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fingolimodo.

Vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato rekomenduojamas toks pat paciento būklės stebėjimo pobūdis, kaip ir pradedant vartoti pirmąją dozę, tais atvejais, kai gydymas buvo nutrauktas:
- 1 dienai ar ilgiau per pirmąsias 2 gydymo savaites.
- ilgiau kaip 7 dienoms per 3-iąją ir 4-ąją gydymo savaites.
- ilgiau kaip 2 savaitėms po pirmojo gydymo mėnesio.

Jeigu gydymas buvo nutrauktas trumpesniam laikui nei nurodyta anksčiau, gydymą reikia tęsti geriant kitą dozę, kaip įprasta (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

*Senyviems pacientams*
Fingolimod Accord reikia atsargiai vartoti 65 metų ir vyresniems pacientams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

*Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*
Pagrindinių išsėtine skleroze sergančių ligonių tyrimų metu fingolimodo poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems buvo inkstų sutrikimas. Remiantis klinikinės farmakologijos tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas, vaistinio preparato dozės keisti nereikia.

*Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*
Fingolimod Accord draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh C klasės) (žr. 4.3 skyrių). Nors pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, vaistinio preparato dozės keisti nereikia, pradedant šių pacientų gydymą reikia laikytis atsargumo (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

*Vaikų populiacija*
Fingolimodo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 10 metų amžiaus dar neištirti. Duomenų nėra.

Turima labai nedaug duomenų apie vaistinio preparato poveikį 10-12 metų vaikams (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Fingolimod Accord galima vartoti valgio metu arba kitu laiku (žr. 5.2 skyrių).

Kapsules visada reikia nuryti nepažeistas, jų atidaryti negalima.

## 4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Imunodeficito sindromas.
- Pacientai, kuriems yra padidėjusi oportunistinių infekcijų pasireiškimo rizika, įskaitant pacientus, kuriems susilpnėjęs imunitetas (pavyzdžiui, tiems, kurie šiuo metu vartoja imunitetą slopinančių preparatų ar kuriems susilpnėjęs imunitetas dėl anksčiau vartotų preparatų).
- Įtariama arba diagnozuota progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) (žr. 4.4 skyrių).

- Ūminė aktyvios eigos infekcija, aktyvios eigos lėtinė infekcija (hepatitas, tuberkuliozė).
- Aktyvios eigos vėžinė liga.
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh C klasės).
- Pacientai, kurie per pastaruosius 6 mėnesius sirgo miokardo infarktu (MI), nestabilia krūtinės angina, insultu/praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu (PSIP), dekompensuotu širdies nepakankamumu (reikalaujantis stacionaraus gydymo) arba Niujorko širdies asociacijos (NYHA) funkcinio pajėgumo III/IV funkcinės klasės širdies nepakankamumu (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, sergantys sunkia širdies aritmija, kuriems reikalingas antiaritminis gydymas Ia klasės ar III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra antrojo laipsnio Mobitz II tipo atrioventrikulinė (AV) blokada ar trečiojo laipsnio AV blokada, arba sinusinio mazgo silpnumo sindromas, jei jie nenaudoja širdies stimuliatoriaus (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kurių pradinis QTc intervalas yra ≥ 500 ms (žr. 4.4 skyrių).
- Nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingos kontracepcijos (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bradiaritmija

Gydymo paskyrimas sukelia laikiną širdies susitraukimų dažnio sumažėjimą ir taip pat gali būti susijęs su atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimu, įskaitant pavienius laikinos, savaime praeinančios visiškos AV blokados pasireiškimo atvejus (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo širdies susitraukimų dažnis pradeda mažėti per vieną valandą, o stipriausias poveikis būna per 6 valandas. Šis poveikis po vaistinio preparato dozės vartojimo išlieka keletą dienų, tačiau paprastai būna silpnesnis, o per keletą savaičių paprastai išnyksta. Toliau tęsiant vaistinio preparato vartojimą, vidutinis širdies susitraukimų dažnis per vieną mėnesį grįžta į pradines reikšmes. Tačiau atskiriems pacientams iki pirmojo mėnesio pabaigos širdies susitraukimų dažnis gali negrįžti iki pradinių reikšmių. Širdies laidumo sutrikimai paprastai buvo laikini ir besimptomiai. Dėl jų pasireiškimo paprastai gydymo skirti nereikėjo, ir jie praeidavo per pirmąsias 24 vaistinio preparato vartojimo valandas. Prireikus fingolimodo sukeltą sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį galima padidinti parenteriniu būdu skiriant atropino ar izoprenalino.

Prieš vartojant pirmąją Fingolimod Accord dozę ir praėjus 6 valandoms po jos vartojimo visiems pacientams reikia užregistruoti EKG bei išmatuoti kraujospūdį. 6 valandas visų pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo bradikardijos požymių ir simptomų pasireiškimo, jiems kas valandą reikia matuoti širdies susitraukimų dažnį ir kraujospūdį. Šiuo 6 valandų trukmės laikotarpiu rekomenduojama registruoti nuolatinę (realaus laiko) EKG.

Pacientams keičiant gydymą iš 0,25 mg į 0,5 mg paros dozę, rekomenduojama laikytis tokių pat atsargumo priemonių, kaip ir pradedant skirti pirmąją dozę.

Jeigu pavartojus vaistinio preparato dozę pasireikštų su bradiaritmija susijusių simptomų, reikia pradėti taikyti tinkamas medicininės pagalbos priemones bei pacientų būklę toliau stebėti, kol simptomai išnyks. Jeigu būklės stebėjimo po pirmosios dozės vartojimo laikotarpiu pacientui prireikia skirti vaistinių preparatų, paciento būklę reikia toliau stebėti per naktį gydymo įstaigoje, o po antrosios Fingolimod Accord dozės vartojimo reikia pakartotinai stebėti paciento būklę taip pat, kaip po pirmosios dozės vartojimo.

Jeigu širdies susitraukimų dažnis praėjus 6 valandoms po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo yra mažiausias (tai gali rodyti, kad dar nėra pasireiškęs didžiausias farmakodinaminis poveikis širdies veiklai), paciento būklę reikia toliau stebėti dar bent 2 valandas, kol širdies susitraukimų dažnis pradeda didėti. Be to, jeigu praėjus 6 valandoms širdies susitraukimų dažnis suaugusiesiems yra mažesnis kaip 45 kartai per minutę, 12 metų ir vyresniems vaikams yra mažesnis kaip 55 kartai per minutę, o 10-12 metų vaikams – mažesnis kaip 60 kartų per minutę, arba EKG registruojama naujai atsiradusi antrojo ar didesnio laipsnio AV blokada arba QTc intervalas yra

≥ 500 ms, paciento būklę reikia toliau stebėti (mažiausiai per naktį), kol simptomai išnyks. Jeigu bet kuriuo metu pasireikštų trečiojo laipsnio AV blokada, paciento būklę taip pat reikia toliau stebėti (mažiausiai per naktį).

Vėl pradėjus skirti gydymą fingolimodu gali pasikartoti poveikis širdies susitraukimų dažniui ir atrioventrikuliniam laidumui priklausomai nuo to, kuriam laikui buvo nutrauktas vaistinio preparato vartojimas ir kada tai įvyko nuo gydymo pradžios. Vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato rekomenduojamas toks pat paciento būklės stebėjimo pobūdis, kaip ir pradedant vartoti pirmąją dozę, tais atvejais, kai gydymas buvo nutrauktas (žr. 4.2 skyrių).

Gauta labai retų pranešimų apie T bangos inversijos atvejus suaugusiems pacientams, gydytiems fingolimodu. T bangos inversijos atveju gydytojas turi įsitikinti, kad pacientui nėra susijusių miokardo išemijos požymių ar simptomų. Jei įtariama miokardo išemija, rekomenduojama pasikonsultuoti su kardiologu.

Kadangi vartojant vaistinio preparato gali pasireikšti sunkių širdies ritmo sutrikimų arba reikšminga bradikardija, Fingolimod Accord negalima vartoti pacientams, kuriems yra sinoatrialinio laidumo blokada, kuriems anksčiau buvo simptomus sukėlusi bradikardija, pasikartojančios sinkopės ar širdies sustojimas, taip pat tiems, kuriems reikšmingai pailgėjęs QT intervalas (QTc > 470 ms [suaugusioms moterims], QTc > 460 ms [mergaitėms ir paauglėms] arba > 450 ms [suaugusiems vyrams, berniukams ir paaugliams]), arba yra nekontroliuojama hipertenzija ar sunki miego apnėja (taip pat žr. 4.3 skyrių). Šiems pacientams gydymo Fingolimod Accord skyrimą galima svarstyti tik tais atvejais, kai manoma, jog laukiama nauda viršys galimą riziką, o prieš pradedant vartoti vaistinio preparato reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių. Po vaistinio preparato vartojimo pradžios pacientų būklę rekomenduojama stebėti mažiausiai per naktį (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Fingolimodo poveikis nebuvo tirtas širdies ritmo sutrikimais sergantiems pacientams, kuriems reikia skirti gydymą Ia klasės (pvz., chinidinu, dizopiramidu) arba III klasės (pvz., amjodaronu, sotaloliu) antiaritminiais vaistiniais preparatais. Ia klasės ir III klasės antiaritminių vaistinių preparatų vartojimas buvo susijęs su *torsades de pointes* pasireiškimo atvejais pacientams, kuriems yra bradikardija (žr. 4.3 skyrių).

Yra nedaug patirties apie fingolimodo skyrimą pacientams, kurie kartu vartoja beta adrenoblokatorių, širdies susitraukimų dažnį mažinančių kalcio kanalo blokatorių (pvz., verapamilio ar diltiazemo) arba kitų širdies susitraukimų dažnį galinčių mažinti medžiagų (pvz., ivabradino, digoksino, cholinesterazę slopinančių preparatų ar pilokarpino). Kadangi gydymo fingolimodu pradžia taip pat susijusi su sumažėjusio širdies susitraukimų dažnio pasireiškimu (taip pat žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Bradiaritmija“), kartu vartojant šių medžiagų ir pradedant skirti gydymą gali pasireikšti sunki bradikardija ir širdies laidumo blokada. Kadangi gali pasireikšti adityvus poveikis širdies susitraukimų dažniui, Fingolimod Accord negalima pradėti skirti pacientams, kurie jau vartoja nurodytų medžiagų (taip pat žr. 4.5 skyrių). Šiems pacientams gydymo Fingolimod Accord skyrimą galima svarstyti tik tais atvejais, kai manoma, jog laukiama nauda viršys galimą riziką. Jeigu svarstoma pradėti skirti gydymą Fingolimod Accord, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl gydymo keitimo į širdies susitraukimų dažnio nemažinančius vaistinius preparatus prieš pradedant vartoti šio vaistinio preparato. Jeigu širdies susitraukimų dažnį mažinančio gydymo nutraukti negalima, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo, taip pat pacientų būklę rekomenduojama stebėti mažiausiai per naktį (taip pat žr. 4.5 skyrių).

<u>QT intervalas</u>

Išsamaus vaistinio preparato poveikio QT intervalui tyrimo duomenimis, vartojant 1,25 mg arba 2,5 mg fingolimodo dozes ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, kai vis dar tęsėsi neigiamas chronotropinis vaistinio preparato poveikis, nustatytas pailgėjęs QTc intervalas, kurio viršutinė 90 % PI riba buvo ≤ 13,0 ms. Nenustatyta nuo fingolimodo dozės ar ekspozicijos priklausomo ryšio su

pailgėjusiu QTc intervalu. Nenustatyta su fingolimodo vartojimu susijusių pastovių reikšmingų ribinių pailgėjusio QTc intervalo reikšmių, tiek absoliučių, tiek pokyčio nuo pradinių reikšmių, atvejų.

Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, nenustatyta kliniškai reikšmingo poveikio QTc intervalo pailgėjimui, tačiau į šiuos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo padidėjusi QT intervalo pailgėjimo rizika.

Pacientams, kuriems yra atitinkamų rizikos veiksnių, pavyzdžiui, hipokalemija ar įgimtas QT intervalo pailgėjimas, geriausia vengti skirti QTc intervalą galinčių ilginti vaistinių preparatų.

Imunosupresinis poveikis

Fingolimodas sukelia imunosupresinį poveikį, dėl kurio atsiranda infekcijos pavojus pacientams, įskaitant oportunistines infekcijas, kurios gali būti mirtinos, ir padidina limfomų bei kitų piktybinių navikų, ypač odos, išsivystymo riziką. Gydytojai turi atidžiai stebėti pacientus, ypač tuos, kuriems yra gretutinės būklės ar žinomi veiksniai, pavyzdžiui, ankstesnis imunosupresinis gydymas. Jei įtariama ši rizika, gydytojas turi apsvarstyti gydymo nutraukimą kiekvienu konkrečiu atveju (taip pat žr. 4.4 skyriaus poskyrius „Infekcijos“ ir „Odos piktybiniai navikai“ bei 4.8 skyriaus poskyrį „Limfomos“).

Infekcijos

Pagrindinis farmakodinaminis fingolimodo poveikis yra nuo dozės priklausomas limfocitų skaičiaus sumažėjimas periferiniame kraujyje iki 20-30 % lyginant su pradine reikšme. Šis poveikis pasireiškia dėl grįžtamosios limfocitų sekvestracijos limfiniame audinyje (žr. 5.1 skyrių).

Prieš pradedant skirti gydymą Fingolimod Accord, gydytojui reikėtų žinoti neseniai (t. y. iki 6 mėnesių laikotarpiu arba po ankstesniojo gydymo nutraukimo) atlikto bendrojo kraujo tyrimo (BKT) rezultatus. Gydymo metu (po 3 mėnesių ir vėliau bent kartą per metus) bei pasireiškus infekcijos požymiams, taip pat rekomenduojama reguliariai atlikti BKT. Jeigu pakartotinai tiriant nustatoma, kad absoliutus limfocitų skaičius yra < 0,2 x $10^9$/l, gydymą reikėtų nutraukti iki limfocitų skaičius atsistatys (kadangi klinikinių tyrimų metu fingolimodo vartojimas būdavo nutraukiamas, jeigu pacientams absoliutus limfocitų skaičius būdavo < 0,2 x $10^9$/l).

Gydymo Fingolimod Accord pradžią reikia atidėti sunkia aktyvios eigos infekcija sergantiems pacientams iki tol, kol jie pasveiks.

Dėl Fingolimod Accord sukeliamo poveikio imuninei sistemai gali padidėti infekcijų pasireiškimo rizika, įskaitant oportunistines infekcijas (žr. 4.8 skyrių). Vaistinio preparato vartojimo metu pacientams, kuriems pasireiškia infekcijos simptomų, reikia taikyti veiksmingus diagnozės nustatymo ir gydymo būdus. Vertinant pacientą, kuriam įtariama pavojinga infekcija, reikia kreiptis į gydytoją, turintį patirties gydant infekcijas. Pacientams reikia nurodyti, kad gydymo metu nedelsiant praneštų savo gydytojui apie infekcijos simptomus.

Jeigu pacientui pasireiškia sunki infekcija, reikia apsvarstyti laikino Fingolimod Accord vartojimo nutraukimo galimybę, o prieš vėl pradedant vartoti vaistinio preparato reikia apsvarstyti gydymo naudą ir riziką.

Nutraukus vaistinio preparato vartojimą fingolimodo šalinimas gali trukti iki dviejų mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikia toliau atidžiai stebėti dėl infekcijos pasireiškimo. Pacientams reikia nurodyti, kad praneštų apie pasireiškusius infekcijos simptomus dar iki 2 mėnesių po fingolimodo vartojimo nutraukimo.

*Herpes viruso sukelta infekcija*
Gydymo Fingolimod Accord metu pasireiškė sunkių, gyvybei pavojingų, o kartais ir mirtinų encefalito, meningito ar meningoencefalito atvejų, kuriuos sukelė paprastosios pūslelinės (*herpes*

*simplex*) ir *varicella zoster* virusai. Jei pasireiškia herpinis encefalitas, meningitas arba meningoencefalitas, Fingolimod Accord vartojimą reikia nutraukti ir skirti atitinkamą infekcijos gydymą.

Prieš pradedant skirti gydymą Fingolimod Accord, reikia ištirti pacientų imuniteto būklę prieš vėjaraupius. Pacientams, kuriems sveikatos priežiūros specialistai nėra patvirtinę persirgtų vėjaraupių arba kuriems nėra dokumentuotas visas vakcinacijos nuo vėjaraupių kursas, prieš pradedant skirti Fingolimod Accord rekomenduojama ištirti antikūnus prieš *varicella zoster* virusą (VZV). Pacientus, kuriems šių antikūnų nenustatoma, prieš paskiriant gydymą fingolimodu rekomenduojama paskiepyti visu vakcinos nuo vėjaraupių kursu (žr. 4.8 skyrių). Fingolimodo vartojimo pradžią reikia atidėti 1 mėnesiui, kad pasireikštų visas vakcinacijos poveikis.

*Kriptokokų sukeltas meningitas*
Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo pranešta apie kriptokokų sukelto meningito (grybelinės infekcijos) atvejus, kartais mirtinus, pasireiškusius praėjus maždaug 2-3 metams nuo gydymo pradžios, nors tiksli gydymo trukmės įtaka nežinoma (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurių ligos simptomai ir požymiai atitinka kriptokokų sukelto meningito (pvz., galvos skausmas lydimas psichikos pokyčių, tokių kaip sumišimo, haliucinacijų, ir (ar) asmenybės pokyčių), turėtų būti atliktas greitas diagnostinis įvertinimas. Jei diagnozuojamas kriptokokų sukeltas meningitas, fingolimodo vartojimas turėtų būti sustabdytas ir pradėtas tinkamas gydymas. Turėtų būti konsultuojamasi su kelių sričių specialistais (t. y. infekcinių ligų specialistu), jeigu nusprendžiama iš naujo skirti fingolimodo.

*Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija*
Po vaistinio preparato registracijos gydant fingolimodu, buvo gauta pranešimų apie PDL atvejus (žr. 4.8 skyrių). PDL yra John Cunningham viruso (JCV) sukeliama oportunistinė infekcija, kuri gali baigtis mirtimi arba sukelti sunkią negalią. Dauguma PDL atvejų pasireiškė praėjus maždaug 2 ar daugiau metų nuo gydymo fingolimodu pradžios. Be fingolimodo ekspozicijos trukmės, kiti galimi PDL rizikos veiksniai yra ankstesnis gydymas imunosupresantais ar imunomoduliatoriais ir (arba) sunki limfopenija ($<0,5x10^9$/l). Padidėjusios rizikos pacientus reikia atidžiai stebėti ar nepasireiškia PDL požymių ir simptomų. PDL gali atsirasti tik esant JCV infekcijai. Jei atliekami JCV nustatymo mėginiai, reikia atsižvelgti į tai, kad limfopenijos įtaka antikūnų prieš JCV testavimo tikslumui nebuvo tirta fingolimodu gydytiems pacientams. Neigiamas antikūnų prieš JCV tyrimo rezultatas neužkerta kelio vėlesnės JCV infekcijos galimybei. Prieš pradedant gydymą fingolimodu, reikia turėti pradinį (ne senesnį kaip 3 mėnesių) MRT, kad galima būtų palyginti informaciją. Įprasto MRT tyrimo metu (pagal nacionalines ir vietines rekomendacijas), gydytojai turėtų atkreipti dėmesį į PDL pažeidimus. MRT pokyčių jau gali būti pastebima prieš pasireiškiant klinikiniams požymiams ar simptomams. Kas metus atliekamas MRT gali būti laikomas didesnio budrumo dalimi, ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi PDL rizika. Fingolimodo vartojusiems pacientams buvo nustatyta besimptomių PDL atvejų, remiantis MRT pokyčiais ir teigiamu JCV DNR tyrimo smegenų skystyje rodmeniu. Jei įtariama PDL, siekiant patikslinti diagnozę reikia atlikti MRT ir laikinai nutraukti gydymą fingolimodu, kol bus atmesta PDL diagnozė. Jeigu PDL patvirtinama, gydymą fingolimodu reikia nutraukti visam laikui (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie imuniteto atsistatymo uždegiminio sindromo (angl. *Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*) atvejus pacientams, vartojusiems sfingozino 1-fosfato (S1P) receptorių moduliatorius, įskaitant fingolimodą, kuriems išsivystė PDL ir vėliau gydymas buvo nutrauktas. IRIS pasireiškia kaip klinikinis paciento būklės pablogėjimas, kuris gali būti greitas, gali sukelti sunkių neurologinių komplikacijų arba gali baigtis mirtimi ir dažnai yra susijęs su būdingais MRT pokyčiais. Laikas iki IRIS pasireiškimo pacientams, sergantiems PDL, paprastai buvo nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių po S1P receptorių moduliatoriaus vartojimo nutraukimo. Reikia stebėti pacientus, ar neatsiranda IRIS, o jam atsiradus paskirti tinkamą susijusio uždegiminio atsako gydymą.

*Žmogaus papilomos viruso sukelta infekcija*
Po vaistinio preparato registracijos gydant fingolimodu, buvo gauta pranešimų apie žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukeltos infekcijos, įskaitant papilomos, displazijų, karpų ir su ŽPV susijusio vėžio, atvejus (žr. 4.8 skyrių). Dėl imuninę sistemą slopinančių fingolimodo savybių, vakcinacijos nuo ŽPV paskyrimą reikėtų svarstyti prieš pradedant gydymą fingolimodu, atsižvelgiant į skiepijimo

rekomendacijas. Laikantis įprastos klinikinės praktikos, rekomenduojama patikra nuo vėžio, įskaitant *Pap* testo atlikimą.

Tinklainės geltonosios dėmės edema

Tinklainės geltonosios dėmės edemos kartu su regos sutrikimo simptomais ar be jų pasireiškimo atvejų pranešta 0,5 % fingolimodo 0,5 mg gydytų pacientų; jų daugiausia pasireikšdavo pirmaisiais 3-4 vaistinio preparato vartojimo mėnesiais (žr. 4.8 skyrių). Todėl praėjus 3-4 mėnesiams nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios, rekomenduojama ištirti akis. Jeigu vaistinio preparato vartojantis pacientas bet kuriuo metu pasiskundžia regos sutrikimu, reikia ištirti akių dugną, įskaitant ir geltonąją dėmę.

Pacientams, kurie anksčiau sirgo uveitu, ir tiems, kurie serga cukriniu diabetu, yra padidėjusi tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Fingolimodo poveikis nebuvo tirtas išsėtine skleroze ir kartu cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurie kartu serga cukriniu diabetu arba anksčiau sirgo uveitu, rekomenduojama ištirti akis prieš pradedant gydymą Fingolimod Accord bei vėliau kartotinai atlikti šiuos tyrimus vaistinio preparato vartojimo metu.

Pacientams, kuriems pasireiškė tinklainės geltonosios dėmės edema, tolesnis gydymas nebuvo ištirtas. Jeigu pacientui išsivysto geltonosios dėmės edema, Fingolimod Accord vartojimą rekomenduojama nutraukti. Apsisprendžiant, ar regresavus geltonosios dėmės edemai vėl pradėti gydymą, ar jo neskirti, reikia atsižvelgti į galimą gydymo naudą ir riziką kiekvienam pacientui atskirai.

Kepenų pažeidimai

Gauta pranešimų apie išsėtine skleroze sergantiems ir fingolimodo vartojusiems pacientams nustatytą padidėjusį kepenų fermentų, ypatingai alanino aminotransaminazės (ALT), taip pat ir gama-gliutamiltransferazės (GGT) bei aspartato transaminazės (AST), aktyvumą. Taip pat gauta pranešimų apie kai kuriuos ūminio kepenų nepakankamumo, kai reikalinga kepenų transplantacija, ir kliniškai reikšmingus kepenų pažeidimo atvejus. Kepenų pažeidimo požymiai, įskaitant padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą kraujo serume ir padidėjusį bendrą bilirubino koncentraciją, atsirado jau po dešimties dienų po pirmosios dozės pavartojimo, o taip pat buvo pastebėti po ilgesnio vaistinio preparato vartojimo. Klinikinių tyrimų metu 3 kartus ir daugiau virš viršutinės normos ribos (VNR) padidėjęs ALT aktyvumas nustatytas 8,0 % fingolimodo 0,5 mg gydytų suaugusių pacientų, lyginant su 1,9 % placebo grupės pacientų. 5 kartus virš VNR padidėjęs ALT aktyvumas nustatytas 1,8 % fingolimodo vartojusių pacientų ir 0,9 % placebo grupės pacientų. Klinikinių tyrimų metu fingolimodo vartojimas buvo nutrauktas tuomet, jeigu šis aktyvumas padidėjo daugiau kaip 5 kartus virš VNR. Atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, kai kuriems pacientams kepenų transaminazių aktyvumas vėl padidėjo, tai patvirtina šio sutrikimo ryšį su fingolimodo vartojimu. Klinikinių tyrimų metu transaminazių aktyvumas padidėjo bet kuriuo tyrimo metu, nors dažniausiai tai atsitiko per pirmuosius 12 mėnesių. Nutraukus fingolimodo vartojimą, transaminazių aktyvumas serume tapo normalus per maždaug 2 mėnesius.

Fingolimodo poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems iki tyrimo pradžios jau buvo sunkus kepenų pažeidimas (Child-Pugh C klasės), todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Dėl imunitetą slopinančių fingolimodo savybių aktyvios eigos virusiniu hepatitu sergantiems pacientams vaistinio preparato vartojimo pradžią reikėtų atidėti iki tol, kol jie pasveiks.

Prieš pradedant gydyti reikia žinoti neseniai (t. y., per paskutiniuosius 6 mėnesius) atliktų transaminazių ir bilirubino koncentracijų tyrimų rezultatus. Tais atvejais, kai klinikinių simptomų nepasireiškia, kepenų transaminazių ir bilirubino koncentracijas serume reikia tirti praėjus 1, 3, 6, 9 ir 12 mėnesių nuo gydymo pradžios bei reguliariai vėliau iki 2 mėnesių po Fingolimod Accord vartojimo nutraukimo. Nesant klinikinių simptomų, jeigu kepenų transaminazių aktyvumai padidėja daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus virš VNR, nesant padidėjusiam bilirubino kiekiui serume, jas tirti

reikia dažniau, taip pat kartu reikia ištirti bilirubino koncentraciją ir šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumą serume, siekiant nustatyti, ar jos toliau didėja, ir nustatyti, ar yra alternatyvi kepenų funkcijos sutrikimo etiologija. Jeigu kepenų transaminazių koncentracijos padidėja bent 5 kartus virš VNR arba mažiausiai 3 kartus virš VNR ir yra susijusios su bet kokiu bilirubino koncentracijos padidėjimu serume, Fingolimod Accord vartojimą reikia nutraukti. Reikia tęsti kepenų funkcijos rodiklių stebėjimą. Jeigu serumo lygis normalizuojasi (įskaitant atvejus, kai nustatoma alternatyvi kepenų funkcijos pažeidimo priežastis), Fingolimod Accord vartojimą galima atnaujinti, kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį pacientui.

Pacientams, kuriems atsiranda kepenų funkcijos sutrikimą rodančių simptomų, pavyzdžiui, nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, apetito nebuvimas ar gelta ir (arba) patamsėjęs šlapimas, reikia nedelsiant ištirti kepenų fermentų aktyvumus ir bilirubino koncentraciją; jeigu patvirtinamas reikšmingas kepenų pažeidimas gydymą reikia nutraukti. Gydymas negali būti atnaujintas, išskyrus atvejus, kai bus nustatyta patikima alternatyvi kepenų pažeidimo požymių ir simptomų etiologija.

Nors nėra duomenų, įrodančių, kad pacientams, kuriems jau anksčiau buvo kepenų sutrikimų, padidėjusi rizika fingolimodo vartojimo metu pasireikšti kepenų veiklos tyrimų rezultatų padidėjimui, tačiau pacientams, kuriems anksčiau buvo reikšminga kepenų liga, Fingolimod Accord vartoti reikia atsargiai.

Serologinių tyrimų rezultatų netikslumas

Kadangi fingolimodas mažina limfocitų skaičių kraujyje dėl jų persiskirstymo antriniuose limfoidiniuose organuose, Fingolimod Accord vartojantiems pacientams limfocitų skaičiaus nustatymas periferiniame kraujyje negali būti naudojamas vertinant limfocitų tipų pokyčius. Laboratoriniams tyrimams, kai reikia analizuoti cirkuliuojančias mononuklearines ląsteles, atlikti būtina paimti didesnį kraujo kiekį, kadangi yra sumažėjęs cirkuliuojančių limfocitų skaičius.

Poveikis kraujospūdžiui

Nekontroliuojama vaistiniais preparatais hipertenzija sergantys pacientai nebuvo įtraukiami į klinikinius vaistinio preparato tyrimus prieš jį pateikiant į rinką; todėl Fingolimod Accord reikia ypatingai atsargiai vartoti nekontroliuojama hipertenzija sergantiems pacientams.

IS sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu fingolimodo 0,5 mg vartojusiems pacientams sistolinis kraujospūdis vidutiniškai padidėjo maždaug 3 mmHg, o diastolinis kraujospūdis – maždaug 1 mmHg. Padidėjęs kraujospūdis pirmą kartą buvo nustatytas praėjus maždaug 1 mėnesiui nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios ir tokiu išliko tęsiant gydymą. Dviejų metų trukmės placebu kontroliuojamo tyrimo metu gauta pranešimų apie hipertenzijos, kaip nepageidaujamo reiškinio, atvejus 6,5 % fingolimodo 0,5 mg vartojusių pacientų ir 3,3 % placebo grupės pacientų. Todėl gydymo metu reikia reguliariai matuoti kraujospūdį.

Poveikis kvėpavimo sistemai

Fingolimodą vartojantiems pacientams pradedant pirmuoju vaistinio preparato vartojimo mėnesiu pastebėtos nedaug sumažėjusios forsuoto iškvėpimo tūrio (angl. *forced expiratory volume* – $FEV_1$) ir anglies monoksido difuzijos talpos (angl. *diffusion capacity for carbon monoxide* – DLCO) reikšmės, poveikis priklausė nuo vaistinio preparato dozės ir išliko stabilus toliau tęsiant vaistinio preparato vartojimą. Fingolimod Accord reikia atsargiai vartoti sunkia kvėpavimo sistemos liga, plaučių fibroze ir lėtine obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas

Klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje nustatyta retų užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo (UGES) pasireiškimo atvejų 0,5 mg vaistinio preparato dozę vartojusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pranešta apie pasireiškusius simptomus įskaitant: staiga prasidėjusį stiprų

galvos skausmą, pykinimą, vėmimą, sutrikusią sąmonę, regos sutrikimus ir traukulius. UGES simptomai paprastai yra grįžtami, tačiau gali išsivystyti iki išeminio insulto ar galvos smegenų kraujosruvos. Uždelsus nustatyti diagnozę ir paskirti gydymą, gali atsirasti negrįžtamų neurologinių pasekmių. Įtarus UGES pasireiškimą, Fingolimod Accord vartojimą reikia nutraukti.

Ankstesnis gydymas imunitetą slopinančiais arba imunomoduliuojančiaisiais preparatais

Tyrimų, skirtų įvertinti fingolimodo veiksmingumą ir saugumą pacientams pakeitus gydymą iš teriflunomido, dimetilfumarato ar alemtuzumabo, neatlikta. Pacientams keičiant gydymą kitu ligos eigą modifikuojančiu preparatu į gydymą fingolimodu, būtina atsižvelgti į anksčiau vartoto preparato pusinės eliminacijos periodą ir veikimo mechanizmą, kad būtų išvengta adityvaus poveikio imuninei sistemai ir tuo pačiu sumažinta ligos suaktyvėjimo rizika. Prieš pradedant skirti Fingolimod Accord rekomenduojama atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT), kad būtų įsitikinta, jog ankstesniojo gydymo poveikis imuninei sistemai (t. y. citopenija) išnyko.

Fingolimod Accord paprastai galima paskirti vartoti iš karto po gydymo interferonu ar glatiramero acetatu nutraukimo.

Jeigu vartota dimetilfumarato, išplovimo (šalinimo iš organizmo) periodas turi būti pakankamas, kad BKT rodikliai atsistatytų prieš pradedant skirti gydymą Fingolimod Accord.

Nutraukus natalizumabo vartojimą, dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko šio vaistinio preparato eliminacija paprastai užtrunka iki 2-3 mėnesių. Teriflunomidas iš kraujo plazmos taip pat eliminuojamas lėtai. Netaikant pagreitintos eliminacijos procedūrų, teriflunomido klirensas iš plazmos gali trukti nuo keleto mėnesių iki 2 metų. Rekomenduojama skirti pagreitintos eliminacijos procedūras, kaip nurodyta teriflunomido preparato charakteristikų santraukoje, arba kitu atveju išplovimo (šalinimo iš organizmo) periodas turėtų būti ne trumpesnis kaip 3,5 mėnesio. Pacientams keičiant gydymą natalizumabu ar teriflunomidu į gydymą Fingolimod Accord, dėl galimo bendro poveikio imuninei sistemai būtina laikytis atsargumo priemonių.

Alemtuzumabui būdingas stiprus ir ilgalaikis imunitetą slopinantis poveikis. Kadangi tikroji šio poveikio trukmė nežinoma, nutraukus gydymą alemtuzumabu pradėti skirti gydymą Fingolimod Accord nerekomenduojama, nebent atskiram pacientui šio gydymo nauda aiškiai viršija riziką.

Sprendimas paskirti ilgalaikį kartu taikomą gydymą kortikosteroidais turi būti priimtas tik atidžiai apsvarsčius.

Skyrimas kartu su stipriais CYP450 induktoriais

Fingolimodo kartu su stipriais CYP450 induktoriais reikia skirti atsargiai. Nerekomenduojama skirti kartu su jonažolės preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Piktybiniai navikai

*Odos piktybiniai navikai*
Gauta pranešimų apie pamatinių ląstelių karcinomos (PLK) ir kitų odos navikų, įskaitant piktybinę melanomą, plokščiųjų ląstelių karcinomą, Kaposi sarkomą ir Merkel ląstelių karcinomą, atvejus pacientams, vartojantiems fingolimodą (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti odos pažeidimus ir rekomenduojamas medicininis odos įvertinimas vizito metu, ir tuomet kas 6-12 mėnesių, o vėliau mažiausiai kartą per metus, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Pasireiškus įtartiniems pažeidimams, pacientui būtina dermatologo konsultacija.

Kadangi yra galima piktybinių odos navikų rizika, pacientus, vartojančius fingolimodo, reikia įspėti saugotis saulės spindulių poveikio. Šiems pacientams negali būti skirta fototerapija UVB spinduliais arba fotochemoterapija (PUVA).

*Limfomos*
Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatyta limfomos pasireiškimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Buvo nustatyta heterogeniškų atvejų pagal limfomos pobūdį, daugiausia pasireiškė ne Hodžkino limfoma, įskaitant ir B ląstelių bei T ląstelių limfomas. Pastebėta odos T ląstelių limfomos (*mycosis fungoides*) atvejų. Taip pat nustatytas mirtį lėmęs Epstein-Barr virusui (EBV) teigiamos B ląstelių limfomos atvejis. Jeigu įtariama limfoma, gydymą reikia nutraukti.

Vaisingos moterys

Dėl galimo pavojaus vaisiui, fingolimodo draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos. Prieš skiriant gydymą vaisingoms moterims reikia paaiškinti apie šią riziką vaisiui, būtina įsitikinti, kad joms atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas, taip pat jas reikia informuoti apie būtinybę naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę gydymo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius bei informacijos gydytojui pakete pateikiamą informaciją).

Tumefaktinės pažaidos

Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo gauta retų pranešimų apie tumefaktinių pažaidų atvejus, susijusius su IS paūmėjimu. Pasireiškus sunkiems ligos recidyvo atvejams, reikia atlikti MRT tyrimą, kad būtų galima atmesti tumefaktines pažaidas. Gydytojas turi apsvarstyti gydymo nutraukimą kiekvienu konkrečiu atveju, atsižvelgdamas į galimą gydymo naudą ir riziką kiekvienam pacientui atskirai.

Ligos aktyvumo sugrįžimas (atsinaujinimas) nutraukus gydymą fingolimodu

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, keletui pacientų, kurie nutraukė fingolimodo vartojimą, retai pasireiškė sunkus ligos paūmėjimas. Jis dažniausiai pasireiškė per 12 savaičių po fingolimodo vartojimo pabaigos, tačiau buvo gauta pranešimų apie šį reiškinį iki 24 savaičių po gydymo fingolimodu nutraukimo. Todėl gydymą fingolimodu reikia nutraukti atsargiai. Jei manoma, kad būtina nutraukti fingolimodo vartojimą, turi būti įvertinta ypač didelio ligos aktyvumo pasikartojimo galimybė, o pacientai turi būti stebimi, ar jiems nepasireiškė atitinkami ligos požymiai ir simptomai, bei prireikus turi būti pradėtas reikiamas gydymas (žr. toliau „Gydymo nutraukimas“).

Gydymo nutraukimas

Jeigu priimamas sprendimas nutraukti gydymą Fingolimod Accord, tam, kad fingolimodas būtų pašalinamas iš kraujotakos, vaistinio preparato būtina nevartoti 6 savaites (šis laikas pagrįstas pusinės eliminacijos laiku) (žr. 5.2 skyrių). Daugeliui pacientų limfocitų skaičius palaipsniui tampa normalus per 1-2 mėnesius po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo (žr. 5.1 skyrių), tačiau kai kuriems pacientams visiškas atsistatymas gali užtrukti žymiai ilgiau. Šiuo laikotarpiu pradėjus skirti kitų vaistinių preparatų, kartu pasireikš ir fingolimodo poveikis. Netrukus po Fingolimod Accord vartojimo nutraukimo pradėjus skirti imunosupresantų, gali pasireikšti adityvus poveikis imuninei sistemai, todėl reikia laikytis atsargumo priemonių.

Nutraukus fingolimodo vartojimą dėl PDL, rekomenduojama stebėti pacientus, ar neatsiranda imuniteto atsistatymo uždegiminio sindromo (PDL–IRIS) požymių (žr. skyrių anksčiau „Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija“).

Taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių pacientams, kuriems nutrauktas gydymas fingolimodu, dėl ligos atsinaujinimo rizikos (žr. anksčiau „Ligos aktyvumo sugrįžimas (atsinaujinimas) nutraukus gydymą fingolimodu“). Jei Fingolimod Accord vartojimą būtina nutraukti, šiuo laikotarpiu pacientai turi būti stebimi dėl galimų ligos atsinaujinimo požymių.

Vaikų populiacija

Saugumo savybių pobūdis vaikams yra panašus į nustatytąjį suaugusiesiems, todėl suaugusiesiems

nurodyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi vaikams.

Skiriant Fingolimod Accord vaikams ypatingai svarbu atsižvelgti į toliau nurodytus įspėjimus:
- skiriant pirmąją dozę reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. anksčiau poskyrį „Bradikardija“). Pacientams keičiant gydymą iš 0,25 mg į 0,5 mg paros dozę, rekomenduojama laikytis tokių pat atsargumo priemonių, kaip ir pradedant skirti pirmąją dozę;
- kontroliuojamojo vaikų tyrimo D2311 metu nustatyta traukulių, nerimo, prislėgtos nuotaikos ir depresijos atvejų, kurių pasireiškimo dažnis fingolimodo vartojusiems pacientams buvo didesnis nei vartojusiesiems interferono beta-1a. Šiam pacientų pogrupiui reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Vaikų populiacija“);
- Fingolimodą vartojusiems vaikams pastebėta izoliuotai nedaug padidėjusio bilirubino kiekio atvejų;
- rekomenduojama, kad prieš paskiriant gydymą Fingolimod Accord vaikams būtų užbaigtas visas imunizacijos planas pagal galiojančias imunizacijos gaires (žr. anksčiau poskyrį „Infekcijos“);
- turima labai nedaug duomenų apie vaistinio preparato poveikį 10-12 metų vaikams, sveriantiesiems mažiau kaip 40 kg arba tiems, kurių lytinio brendimo stadija pagal Tanner yra < 2 (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Šių pogrupių pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kadangi turima labai nedaug klinikinio tyrimo duomenų;
- neturima ilgalaikio vartojimo saugumo duomenų vaikų populiacijai.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Priešvėžiniai, imuninę sistemą moduliuojantys ar ją slopinantys vaistiniai preparatai

Kartu vartoti priešvėžinių, imuninę sistemą moduliuojančių ar ją slopinančių vaistinių preparatų negalima dėl adityvaus poveikio imuninei sistemai rizikos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių pacientams keičiant ankstesnį gydymą vaistiniais preparatais, turinčiais ilgą poveikį imuninei sistemai, pavyzdžiui, natalizumabu, teriflunomidu ar mitoksantronu (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių išsėtine skleroze sergančių pacientų tyrimų duomenimis, kartu skiriamas ligos atkryčių gydymas trumpu kortikosteroidų kursu nebuvo susijęs su padidėjusia infekcijų pasireiškimo rizika.

Vakcinavimas

Fingolimod Accord vartojimo metu ir dar iki dviejų mėnesių po to vakcinavimas gali būti mažiau veiksmingas. Gyvų susilpnintų vakcinų vartojimas gali kelti infekcijų riziką, todėl reikėtų vengti jų vartoti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Bradikardiją sukeliančios medžiagos

Fingolimodo poveikis buvo tirtas jo skiriant kartu su atenololiu ir diltiazemu. Kai vaistinių preparatų sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu fingolimodo buvo vartojama kartu su atenololiu, fingolimodo vartojimo pradžioje papildomai 15 % sumažėjo širdies susitraukimų dažnis, vaistinio preparato vartojant kartu su diltiazemu tokio poveikio nepastebėta. Dėl galimo adityvaus poveikio širdies susitraukimų dažniui Fingolimod Accord negalima pradėti skirti pacientams, kurie vartoja beta adrenoblokatorių ar kitų širdies susitraukimų dažnį galinčių mažinti medžiagų, pvz., Ia ir III klasių antiaritminių vaistinių preparatų, kalcio kanalo blokatorių (pvz., verapamilio ar diltiazemo), ivabradino, digoksino, cholinesterazę slopinančių preparatų ar pilokarpino (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Jeigu svarstoma pradėti skirti gydymą Fingolimod Accord šiems pacientams, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl gydymo keitimo į širdies susitraukimų dažnio nemažinančius vaistinius preparatus arba dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių pradedant vartoti Fingolimod Accord; jeigu širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistinių preparatų vartojimo nutraukti negalima, pacientų būklę rekomenduojama stebėti mažiausiai per naktį.

Farmakokinetinė kitų vartojamų medžiagų įtaka fingolimodui

Fingolimodą daugiausia metabolizuoja CYP4F2 izofermentas. Kiti fermentai, pavyzdžiui, CYP3A4, taip pat gali prisidėti prie vaistinio preparato metabolizmo, ypatingai tais atvejais, kai stipriai indukuojamas CYP3A4. Nesitikima, kad stiprūs transporto baltymų inhibitoriai įtakotų fingolimodo metabolizmą. Fingolimodo skiriant kartu su ketokonazolu, dėl pasireiškiančio CYP4F2 izofermento slopinimo 1,7 karto padidėjo fingolimodo ir fingolimodo fosfato ekspozicija (AUC rodiklis). Vaistinio preparato reikia atsargiai skirti kartu su medžiagomis, kurios gali slopinti CYP3A4 fermentą (proteazių inhibitoriais, azolo grupės priešgrybeliniais preparatais, kai kuriais makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, klaritromicinu ar telitromicinu).

Vartojant po 600 mg du kartus per parą karbamazepino dozę bei nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai ir kartu paskyrus vieną 2 mg fingolimodo dozę, pastarojo vaistinio preparato bei jo metabolitų AUC rodikliai sumažėjo maždaug 40 %. Skiriant kartu kitų stiprių CYP3A4 izofermento induktorių, pavyzdžiui, rifampicino, fenobarbitalio, fenitoino, efavirenzo ir jonažolės preparatų, fingolimodo ir jo metabolitų AUC rodikliai gali sumažėti mažiausiai tokiu pat santykiu. Kadangi tai gali sumažinti fingolimodo veiksmingumą, minėtų vaistinių preparatų kartu reikia skirti atsargiai. Vartoti kartu su jonažolės preparatais vis dėlto nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė fingolimodo įtaka kitoms medžiagoms

Mažai tikėtina, kad fingolimodas sąveikautų su medžiagomis, kurios daugiausia metabolizuojamos CYP450 fermentų arba kurios yra svarbiausių transporto baltymų substratai.

Fingolimodo vartojimas kartu su ciklosporinu nesukėlė kokių nors ciklosporino ar fingolimodo ekspozicijų pokyčių. Todėl nesitikima, kad fingolimodas keistų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratais, farmakokinetiką.

Fingolimodo vartojimas kartu su geriamaisiais kontraceptikais (etinilestradioliu ir levonorgestreliu) nesukėlė kokių nors geriamųjų kontraceptikų ekspozicijos pokyčių. Sąveikos tyrimų su geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitų progestagenų, neatlikta, tačiau fingolimodo poveikio šių kontraceptikų ekspozicijai nesitikima.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija

Fingolimodo negalima vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos (žr. 4.3 skyrių). Todėl prieš skiriant gydymą vaisingoms moterims, būtina įsitikinti, kad joms atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas, ir joms reikia paaiškinti dėl rimtos rizikos vaisiui. Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę Fingolimod Accord vartojimo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo pabaigos, kadangi nutraukus fingolimodo vartojimą, prireikia maždaug 2 mėnesių po gydymo pabaigos, kol jis pašalinamas iš organizmo (žr. 4.4 skyrių).

Specialiosios priemonės taip pat įtrauktos į informacijos gydytojui paketą. Šias priemones būtina įgyvendinti prieš paskiriant fingolimodo pacientėms moterims ir jų gydymo metu.

Nutraukus gydymą fingolimodu dėl nėštumo planavimo, reikia įvertinti ligos aktyvumo atsinaujinimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Remiantis vaistinio preparato skyrimo žmonėms patirtimi, po vaistinio preparato pateikimo į rinką surinkti duomenys rodo, kad fingolimodo vartojimas nėštumo metu susijęs su 2 kartais padidėjusia sunkių apsigimimų rizika, lyginant su nustatytu šių apsigimimų dažniu bendrojoje populiacijoje (kuris yra 2-3 %; EUROCAT duomenys).

Dažniausiai nustatyti toliau nurodyti sunkūs apsigimimai:
- įgimta širdies yda, pavyzdžiui, prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai, *Fallot* tetrada;
- inkstų apsigimimai;
- skeleto raumenų apsigimimai.

Duomenų apie fingolimodo poveikį gimdymo veiklai nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant vaisiaus žūtį ir organų defektų susidarymą, ypatingai išlikusį arterinį lataką ir skilvelių pertvaros defektą (žr. 5.3 skyrių). Be to, nustatyta, kad fingolimodo veikiamas receptorius (sfingozino 1 fosfato receptorius) svarbus kraujagyslių formavimuisi embriogenezės metu.

Taigi, fingolimodo draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Fingolimodo vartojimą reikia nutraukti likus 2 mėnesiams iki nėštumo planavimo (žr. 4.4 skyrių). Jeigu moteris pastoja gydymosi metu, fingolimodo vartojimą būtina nutraukti. Moterį reikia informuoti apie gydymo keliamo žalingo poveikio vaisiui riziką, taip pat reikia atlikti tyrimus ultragarsu.

Žindymas

Fingolimodo išsiskiria su gyvūnų, kuriems vaistinio preparato skiriama žindymo metu, pienu (žr. 5.3 skyrių). Kadangi gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos fingolimodo reakcijos žindomiems kūdikiams, Fingolimod Accord vartojančios moterys neturėtų žindyti kūdikio.

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų duomenys nerodo, kad fingolimodo vartojimas galėtų būti susijęs su didesne sumažėjusio vaisingumo rizika (žr. 5.3 skyrių).

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fingolimodas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Tačiau pradedant skirti gydymą retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar mieguistumas. Pradedant skirti gydymą Fingolimod Accord, pacientų būklę rekomenduojama stebėti 6 valandas (žr. 4.4 skyriuje poskyrį „Bradiaritmija“).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (dažnis ≥10 %) vartojant 0,5 mg dozę buvo galvos skausmas (24,5 %), padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (15,2 %), viduriavimas (12,6 %), kosulys (12,3 %), gripas (11,4 %), sinusitas (10,9 %) ir nugaros skausmas (10,0 %)

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau nurodytos klinikinių tyrimų metu ir iš spontaninių pranešimų bei literatūros šaltnių po Fingolimod Accord pateikimo į rinką gautos nepageidaujamos reakcijos. Nepageidaujamo poveikio dažniai nurodyti naudojant tokius dažnių apibūdinimus: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

| | |
|---|---|
| **Infekcijos ir infestacijos** | |
| Labai dažnas: | Gripas<br>Sinusitas |
| Dažnas: | *Herpes* viruso sukelta infekcija<br>Bronchitas<br>Įvairiaspalvė dedervinė |
| Nedažnas: | Pneumonija |
| Dažnis nežinomas: | Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)**<br>Kriptokokų sukeltos infekcijos** |
| **Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)** | |
| Dažnas: | Pamatinių ląstelių karcinoma |
| Dažnis nežinomas: | Piktybinė melanoma**** |
| Retas: | Limfoma***<br>Plokščiųjų ląstelių karcinoma**** |
| Labai retas: | Kaposi sarkoma**** |
| Dažnis nežinomas: | Merkel ląstelių karcinoma*** |
| **Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai** | |
| Dažnas: | Limfopenija<br>Leukopenija |
| Nedažnas: | Trombocitopenija |
| Dažnis nežinomas: | Autoimuninė hemolizinė anemija***<br>Periferinė edema*** |
| **Imuninės sistemos sutrikimai** | |
| Dažnis nežinomas: | Padidėjusio jautrumo reakcijos gydymo pradžioje, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę ir angioneurozinę edemą***<br>Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas (IRIS)** |
| **Psichikos sutrikimai** | |
| Dažnas: | Depresija |
| Nedažnas: | Prislėgta nuotaika |
| **Nervų sistemos sutrikimai** | |
| Labai dažnas: | Galvos skausmas |
| Dažnas: | Galvos svaigimas<br>Migrena |
| Nedažnas: | Traukuliai |
| Retas: | Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)* |
| Dažnis nežinomas: | Sunkus ligos paūmėjimas nutraukus fingolimodo vartojimą*** |
| **Akių sutrikimai** | |
| Dažnas: | Neryškus matymas |
| Nedažnas: | Tinklainės geltonosios dėmės edema |
| **Širdies sutrikimai** | |
| Dažnas: | Bradikardija<br>Atrioventrikulinė blokada |
| Labai retas: | T bangos inversija*** |
| **Kraujagyslių sutrikimai** | |
| Dažnas: | Hipertenzija |
| **Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai** | |
| Labai dažnas: | Kosulys |
| Dažnas: | Dusulys |
| **Virškinimo trakto sutrikimai** | |
| Labai dažnas: | Viduriavimas |
| Nedažnas: | Šleikštulys*** |

| | |
|---|---|
| **Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai** | |
| Dažnis nežinomas: | Ūminis kepenų nepakankamumas*** |
| **Odos ir poodinio audinio sutrikimai** | |
| Dažnas: | Egzema<br>Plaukų slinkimas<br>Niežulys |
| **Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai** | |
| Labai dažnas: | Nugaros skausmas |
| Dažnas: | Mialgija<br>Artralgija |
| **Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai** | |
| Dažnas: | Astenija |
| **Tyrimai** | |
| Labai dažnas: | Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (padidėjęs alanino transaminazės, gama-gliutamiltransferazės, aspartato transaminazės aktyvumas) |
| Dažnas: | Sumažėjęs kūno svoris***<br>Padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje |
| Nedažnas: | Sumažėjęs neutrofilų skaičius |

* Dažnio kategorija nustatyta remiantis apskaičiuotąja fingolimodo ekspozicija maždaug 10 000 pacientų visuose klinikiniuose tyrimuose.
** Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo pranešta apie PDL, IRIS ir kriptokokų sukeltas infekcijas (įskaitant kriptokokų sukelto meningito atvejus) (žr. 4.4 skyrių).
*** Nepageidaujamos reakcijos, gautos iš spontaninių pranešimų bei literatūros šaltinių.
**** Dažnio kategorija ir rizikos įvertinimas buvo pagrįsti visų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 24 000 pacientų, vartojusių 0,5 mg fingolimodo, duomenimis.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Infekcijos*
Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, bendrasis infekcijų pasireiškimo dažnis (65,1 %) 0,5 mg vaistinio preparato dozę vartojusiems pacientams buvo panašus kaip placebo grupės pacientams. Tačiau fingolimodą vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė apatinių kvėpavimo takų infekcijų, pirmiausia bronchito, ir, ne taip žymiai dažniau, *herpes* viruso sukeltų infekcijų bei pneumonijos atvejų.

Gauta pranešimų apie kelis išplitusios *herpes* infekcijos, įskaitant mirtį lėmusius, atvejus, pasireiškusius net ir 0,5 mg dozę vartojusiems pacientams.

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie oportunistinių patogenų sukeltų infekcijų atvejus, tokius kaip virusinius (pavyzdžiui, Varicella-zoster virusą (VZV), John Cunningham virusą (JCV), sukeliantį progresuojančiąją daugiažidininę leukoencefalopatiją, herpes simplex virusą (HSV)), grybelinius (pavyzdžiui, cryptococci, įskaitant kriptokokų sukeltą meningitą) arba bakterinius (pavyzdžiui, netipines mikobakterijas), kai kurie iš jų buvo mirtini (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato registracijos gydant fingolimodu, buvo gauta pranešimų apie žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukeltos infekcijos, įskaitant papilomos, displazijų, karpų ir su ŽPV susijusio vėžio, atvejus (žr. 4.4 skyrių). Dėl imuninę sistemą slopinančių fingolimodo savybių, vakcinacijos nuo ŽPV paskyrimą reikėtų svarstyti prieš pradedant gydymą fingolimodu, atsižvelgiant į skiepijimo rekomendacijas. Laikantis įprastos klinikinės praktikos, rekomenduojama patikra nuo vėžio, įskaitant *Pap* testo atlikimą.

*Tinklainės geltonosios dėmės edema*
Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, tinklainės geltonosios dėmės edema pasireiškė 0,5 % rekomenduojamą 0,5 mg vaistinio preparato dozę vartojusių pacientų ir 1,1 % didesnę 1,25 mg dozę vartojusių pacientų. Daugeliu atvejų šis sutrikimas pasireiškė per pirmuosius 3-4 vaistinio preparato vartojimo mėnesius. Kai kuriems pacientams

pasireiškė neryškus matymas ar sumažėjęs regos aštrumas, tačiau kitiems pacientams nepasireiškė jokių simptomų, o sutrikimas buvo nustatytas įprastai tiriant akis. Tinklainės geltonosios dėmės edema paprastai sumažėjo ar visiškai išnyko savaime nutraukus gydymą. Šio sutrikimo pasikartojimo rizika vėl atnaujinus vaistinio preparato vartojimą nebuvo tirta.

Tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireiškimo dažnis didesnis tiems išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurie anksčiau sirgo uveitu (17 % atvejų šiems pacientams lyginant su 0,6 % atvejų pacientams, kuriems anksčiau nebuvo uveito). Fingolimodo poveikis nebuvo tirtas išsėtine skleroze ir cukriniu diabetu (t. y. liga, kuri susijusi su padidėjusia tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireiškimo rizika) sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai po inkstų transplantacijos ir į kuriuos buvo įtraukti cukriniu diabetu sirgę pacientai, duomenimis, vartojant 2,5 mg ir 5 mg fingolimodo dozes, 2 kartus padidėjo tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireiškimo dažnis.

*Bradiaritmija*
Gydymo paskyrimas sukelia laikiną širdies susitraukimų dažnio sumažėjimą ir taip pat gali būti susijęs su atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimu. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, labiausia širdies susitraukimų dažnis sumažėjo per 6 valandas po vaistinio preparato paskyrimo; fingolimodą 0,5 mg vartojusiems pacientams širdies susitraukimų dažnis vidutiniškai sumažėjo 12-13 kartų per minutę. Fingolimodą 0,5 mg vartojusiems pacientams mažesnis kaip 40 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnis suaugusiesiems ir mažesnis kaip 50 kartų per minutę dažnis vaikams pastebėtas retai. Toliau tęsiant ilgalaikį gydymą vidutinis širdies susitraukimų dažnis grįžo į pradines reikšmes per vieną mėnesį. Bradikardija paprastai buvo besimptomė, tačiau keliems pacientams pasireiškė nesunkių ar vidutinio sunkumo simptomų, įskaitant hipotenziją, galvos svaigimą, nuovargį ir (arba) širdies plakimo pojūtį, kurie išnyko per pirmąsias 24 valandas po vaistinio preparato paskyrimo (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys suaugę pacientai ir vaikai, duomenimis, po gydymo paskyrimo buvo nustatyta pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada (EKG stebimas pailgėjęs PR intervalas). Suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu ši blokada nustatyta 4,7 % fingolimodo 0,5 mg vartojusių pacientų, 2,8 % interferono beta-1a injekcijomis į raumenis vartojusių pacientų ir 1,6 % placebo grupės pacientų. Antrojo laipsnio atrioventrikulinė blokada nustatyta mažiau kaip 0,2 % fingolimodą 0,5 mg vartojusių suaugusių pacientų. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta pavienių pranešimų apie laikinos, savaime praeinančios visiškos AV blokados pasireiškimo atvejus per šešių valandų trukmės stebėjimo laikotarpį po pirmosios fingolimodo dozės vartojimo. Pacientai pasveiko savaime. Tiek klinikinių tyrimų metu, tiek vaistiniam preparatui esant rinkoje stebėti širdies laidumo sutrikimai paprastai buvo laikini, besimptomiai ir praėjo per pirmąsias 24 valandas nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios. Nors daugeliui pacientų nereikėjo taikyti medicininės pagalbos priemonių, vienam fingolimodą 0,5 mg vartojusiam pacientui dėl pasireiškusios besimptomės antrojo laipsnio pagal Mobitz I klasifikaciją atrioventrikulinės blokados buvo skirta izoprenalino.

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, nustatyta pavienių vėlyvos pradžios reiškinių, įskaitant atvejus, kai per 24 valandas nuo pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo pasireiškė praeinanti asistolija ir ištiko nepaaiškinama mirtis. Šių reiškinių pasireiškimą galėjo lemti ir kartu vartojami vaistiniai preparatai, ir (arba) kitos gretutinės ligos. Jų pasireiškimo ryšys su fingolimodo vartojimu neaiškus.

*Kraujospūdis*
Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, fingolimodo 0,5 mg vartojimas buvo susijęs su vidutiniu sistolinio kraujospūdžio padidėjimu maždaug 3 mmHg ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimu maždaug 1 mmHg (kraujospūdis padidėjo praėjus maždaug 1 mėnesiui po vaistinio preparato vartojimo pradžios). Šis padidėjimas išliko tęsiant vaistinio preparato vartojimą. Hipertenzija pasireiškė 6,5 % fingolimodo 0,5 mg vartojusių pacientų ir 3,3 % placebo grupės pacientų. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie per pirmąjį mėnesį po vaistinio preparato vartojimo pradžios ir pirmąją gydymo dieną pasireiškusius hipertenzijos atvejus, dėl kurių gali reikėti skirti vaistinių preparatų nuo hipertenzijos arba nutraukti fingolimodo vartojimą (taip pat žr. 4.4 skyriuje poskyrį „Poveikis kraujospūdžiui“).

*Kepenų funkcija*
Gauta pranešimų apie išsėtine skleroze sergantiems ir fingolimodą vartojusiems suaugusiems pacientams ir vaikams pasireiškusius kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejus. Klinikinių tyrimų duomenimis, besimptomis ALT aktyvumo serume padidėjimas ≥ 3x VNR (viršutinė normos riba) ir ≥ 5x VNR pasireiškė, atitinkamai 8,0 % ir 1,8 % fingolimodą 0,5 mg vartojusių suaugusių pacientų. Kai kuriems pacientams po kurio laiko vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato, kepenų transaminazių aktyvumas vėl padidėjo, tai patvirtina šio sutrikimo ryšį su vaistinio preparato vartojimu. Klinikinių tyrimų metu transaminazių aktyvumas padidėjo bet kuriuo tyrimo metu, nors dažniausiai tai atsitiko per pirmuosius 12 mėnesių. Nutraukus gydymą, ALT aktyvumas grįždavo į normalias reikšmes maždaug per 2 mėnesius. Keliems pacientams (N = 10 1,25 mg dozę vartojusiųjų tarpe ir N = 2 0,5 mg dozę vartojusiųjų tarpe), kuriems ALT aktyvumas padidėjo ≥ 5x VNR ir kurie toliau vartojo fingolimodą, ALT kiekis grįžo į normalias reikšmes maždaug per 5 mėnesius (taip pat žr. 4.4 skyriaus poskyrį „Kepenų funkcija“).

*Nervų sistemos sutrikimai*
Klinikinių tyrimų metu didesnes fingolimodo dozes (1,25 mg ar 5,0 mg) vartojusiems pacientams pasireiškė retų nervų sistemos sutrikimų atvejų, įskaitant išeminius ir hemoraginius insultus ir netipinius nervų sistemos sutrikimų atvejus, tokius kaip į ūminį diseminuotą (išsėtinį) encefalomielitą panašų sutrikimą.

Klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką fingolimodą vartojusiems pacientams nustatyta traukulių pasireiškimo, įskaitant epilepsinės būklės, atvejų.

*Kraujagyslių sutrikimai*
Didesnę fingolimodo dozę (1,25 mg) vartojusiems pacientams pasireiškė retų periferinių arterijų okliuzinės ligos atvejų.

*Kvėpavimo sistema*
Fingolimodą vartojusiems pacientams nustatytos nuo vaistinio preparato dozės priklausomos nedaug sumažėjusios forsuoto iškvėpimo tūrio ($FEV_1$) ir anglies monoksido difuzijos talpos (DLCO) reikšmės, jos pradeda mažėti nuo pirmojo vaistinio preparato vartojimo mėnesio ir vėliau išlieka stabilios. Po 24 mėnesių numanomos procentinės $FEV_1$ reikšmės sumažėjimas, lyginant su pradine reikšme, buvo 2,7 % fingolimodo 0,5 mg vartojusiems pacientams ir 1,2 % placebo grupės pacientams, šis skirtumas išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Po 24 mėnesių DLCO reikšmės sumažėjimas buvo 3,3 % fingolimodo 0,5 mg vartojusiems pacientams ir 2,7 % placebo grupės pacientams (taip pat žr. 4.4 skyrių „Poveikis kvėpavimo sistemai“).

*Limfomos*
Tiek klinikinių tyrimų metu, tiek vaistinį preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusius skirtingų tipų limfomų, įskaitant mirtį lėmusios Epstein-Barr virusui (EBV) teigiamos B ląstelių limfomos, atvejus. Ne Hodžkino limfomos (B ląstelių ir T ląstelių) atvejų pasireiškimo dažnis klinikinių tyrimų metu buvo didesnis nei tikėtinas dažnis bendrojoje populiacijoje. Be to, vaistinį preparatą pateikus į rinką taip pat gauta pranešimų apie T ląstelių limfomos atvejus, įskaitant odos T ląstelių limfomos (*mycosis fungoides*) atvejus (taip pat žr. 4.4 skyrių „Piktybiniai navikai“).

*Hemofagocitinis sindromas*
Gauta pranešimų apie labai retus, mirtį lėmusius hemofagocitinio sindromo (angl. *haemophagocytic syndrome* – HPS) atvejus, kurie pasireiškė fingolimodo vartojusiems ir infekcija sirgusiems pacientams. HPS yra reta būklė, kurios pasireiškimas susijęs su infekcijomis, imunosupresija ir įvairiomis autoimuninėmis ligomis.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamojo vaikų klinikinio tyrimo D2311 duomenimis (žr. 5.1 skyrių), bendrasis saugumo savybių pobūdis vaikams (nuo 10 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus), vartojusiems fingolimodo 0,25 mg arba 0,5 mg paros dozę, buvo panašus kaip ir nustatytasis suaugusiems pacientams. Tačiau

šio tyrimo metu vaikams pastebėta daugiau nervų sistemos ir psichikos sutrikimų. Šio pogrupio pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kadangi turima labai nedaug šio klinikinio tyrimo metu gautų duomenų.

Tyrimo su vaikais metu traukulių atvejų nustatyta 5,6 % fingolimodo vartojusių pacientų ir 0,9 % interferonu beta-1a gydytų pacientų.

Žinoma, kad depresija ir nerimas dažniau pasireiškia išsėtine skleroze sergančiųjų populiacijoje. Depresijos ir nerimo atvejų taip pat buvo nustatyta fingolimodo vartojusiems vaikams.

Fingolimodo vartojusiems vaikams pastebėta izoliuotai nedaug padidėjusio bilirubino kiekio atvejų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### 4.9 Perdozavimas

Nustatyta, kad sveiki savanoriai suaugę asmenys gerai toleravo vienkartines vaistinio preparato dozes, kurios buvo iki 80 kartų didesnės nei rekomenduojama (0,5 mg) dozė. 5 iš 6 asmenų, vartojusių 40 mg dozę, pasireiškė nesunkus krūtinės ląstos sunkumo ar diskomforto pojūtis, kuris kliniškai atitiko nedidelį kvėpavimo takų reaktyvumą.

Pradėjus skirti gydymą, fingolimodas gali sukelti bradikardiją. Po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo širdies susitraukimų dažnis paprastai pradeda mažėti per vieną valandą, o mažiausias būna per 6 valandas. Neigiamas chronotropinis fingolimodo poveikis išlieka ir po 6 valandų, tačiau kitomis vaistinio preparato vartojimo dienomis laipsniškai silpnėja (išsamesnė informacija pateikta 4.4 skyriuje). Gauta pranešimų apie pasireiškusius sulėtėjusio atrioventrikulinio laidumo atvejus, įskaitant pavienius laikinos, savaime praeinančios visiškos AV blokados atvejus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Jeigu perdozavimas sutampa su pirmuoju fingolimodo pavartojimu, svarbu pacientų būklę stebėti bent pirmąsias 6 valandas registruojant nuolatinę (realaus laiko) EKG ir kas valandą matuojant širdies susitraukimų dažnį bei kraujospūdį (žr. 4.4 skyrių).

Be to, jeigu praėjus 6 valandoms nuo pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo širdies susitraukimų dažnis suaugusiesiems yra mažesnis kaip 45 kartai per minutę 12 metų ir vyresniems vaikams yra mažesnis kaip 55 kartai per minutę, o 10-12 metų vaikams – mažesnis kaip 60 kartų per minutę, arba EKG registruojama antrojo ar didesnio laipsnio AV blokada arba QTc intervalas yra ≥ 500 ms, paciento būklę reikia toliau stebėti mažiausiai per naktį, kol simptomai išnyks. Jeigu bet kuriuo metu pasireikštų trečiojo laipsnio AV blokada, paciento būklę taip pat reikia toliau stebėti (mažiausiai per naktį).

Fingolimodo negalima pašalinti iš organizmo nei dializės, nei plazmos pakeitimo būdu.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai ir imuninę sistemą moduliuojantys vaistiniai preparatai, imunosupresantai, sfingozino 1-fosfato (S1P) receptoriaus moduliatoriai, ATC kodas – L04AE01.

Veikimo mechanizmas

Fingolimodas yra sfingozino 1-fosfato receptoriaus moduliatorius. Fingolimodas sfingozino kinazės metabolizuojamas iki aktyvaus metabolito fingolimodo fosfato. Esant nedidelėms nanomolinėms koncentracijoms, fingolimodo fosfatas prisijungia prie ant limfocitų paviršiaus esančio sfingozino 1-fosfato (S1P) receptoriaus 1 ir lengvai pereina per hematoencefalinį barjerą bei prisijungia prie S1P receptoriaus 1, esančio ant centrinės nervų sistemos (CNS) neuronų. Veikdamas kaip funkcinis limfocitų S1P receptorių antagonistas, fingolimodo fosfatas blokuoja limfocitų gebėjimą išeiti iš limfmazgių ir sukelia limfocitų persiskirstymą, o ne jų skaičiaus mažėjimą. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad dėl tokio persiskirstymo sumažėja CNS infiltracija patogeniniais limfocitais, įskaitant uždegimą skatinančias ląsteles Th17, ir jie negali dalyvauti nervų uždegimo ir nervinio audinio pažeidimo procesuose. Su gyvūnais atliktų tyrimų ir *in vitro* eksperimentų duomenys rodo, kad fingolimodas taip pat gali veikti sąveikaudamas su nervinių ląstelių S1P receptoriais.

Farmakodinaminis poveikis

Per 4-6 valandas po pirmosios 0,5 mg fingolimodo dozės vartojimo, limfocitų skaičius periferiniame kraujyje sumažėja iki maždaug 75 % pradinės reikšmės. Toliau kasdien vartojant vaistinio preparato, limfocitų skaičius dviejų savaičių laikotarpiu toliau mažėja ir pasiekia mažiausią maždaug 500 ląstelių/mikrolitre skaičių arba maždaug 30 % pradinės reikšmės. 18 % pacientų bent vieno tyrimo metu nustatytas mažesnis kaip 200 ląstelių/mikrolitre skaičius. Ilgą laiką kasdien vartojant vaistinio preparato, mažas limfocitų skaičius išlieka. Daugelis T ir B limfocitų reguliariai cirkuliuoja pro limfoidinius organus; fingolimodas daugiausia veikia būtent šias ląsteles. Maždaug 15-20 % T limfocitų turi efektorių ir atminties ląstelių fenotipą, jie svarbūs periferinei imuninei apsaugai. Kadangi šis limfocitų potipis paprastai pro limfoidinius organus necirkuliuoja, fingolimodas šių ląstelių neveikia. Nutraukus fingolimodo vartojimą, per keletą dienų pastebimas periferinių limfocitų skaičiaus didėjimas, paprastai normalios jų skaičiaus reikšmės pasiekiamos per 1-2 mėnesius. Ilgalaikis fingolimodo vartojimas sukelia nesunkų neutrofilų skaičiaus sumažėjimą iki maždaug 80 % pradinės reikšmės. Fingolimodas neįtakoja monocitų skaičiaus.

Fingolimodo paskyrimas sukelia laikiną širdies susitraukimų dažnio sumažėjimą ir atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Daugiausia širdies susitraukimų dažnis sumažėja per 6 valandas po vaistinio preparato dozės vartojimo, o pirmąją parą pasiekiamas 70 % neigiamas chronotropinis poveikis. Tęsiant vaistinio preparato vartojimą, širdies susitraukimų dažnis per vieną mėnesį grįžta į pradines reikšmes. Fingolimodo sukeltą sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį galima atstatyti parenteriniu būdu paskyrus atropino ar izoprenalino. Taip pat nustatyta, kad inhaliuojamasis salmeterolis pasižymi vidutiniškai stipriu teigiamu chronotropiniu poveikiu. Pradėjus skirti fingolimodo, padidėja priešlaikinio prieširdžių susitraukimo rizika, tačiau nenustatyta padidėjusio prieširdžių virpėjimo ar plazdėjimo, skilvelinių ritmo sutrikimų ar ektopinių ritmo sutrikimų pasireiškimo dažnio. Fingolimodo vartojimas nesusijęs su sumažėjusia širdies išstūmimo funkcija. Fingolimodo vartojimas neįtakoja autonominės širdies funkcijos reguliacijos, įskaitant širdies susitraukimų dažnio pokyčius paros bėgyje ir reakciją į fizinį krūvį.

Poveikis S1P4 receptoriui gali iš dalies prisidėti prie šio efekto, tačiau tai nėra pagrindinis receptorius, atsakingas už pasireiškiantį limfocitų kiekio sumažėjimą. Veikimo mechanizmas bradikardijos ir vazokonstrikcijos pasireiškimui taip pat buvo tirtas *in vitro* su jūrų kiaulyčių ir izoliuotomis triušių aortomis bei vainikinėmis arterijomis. Nustatyta, kad bradikardiją pirmiausia gali lemti į vidų nukreiptų kalio kanalų arba G baltymo aktyvinamų į vidų nukreiptų $K^+$ kanalų (IKACh/GIRK) aktyvavimas, o vazokonstrikciją, atrodo, lemia *Rho* kinazė ir nuo kalcio priklausomi mechanizmai.

Fingolimodo vienkartinių ar kartotinių 0,5 mg ir 1,25 mg dozių vartojimas dvi savaites nebuvo susijęs su reikšmingai padidėjusiu kvėpavimo takų rezistentiškumu, išmatuotu $FEV_1$ rodikliu ir forsuoto iškvėpimo greičio (FEF) 25-75 rodikliu. Tačiau vienkartinių ≥ 5 mg fingolimodo dozių (10 kartų didesnių nei rekomenduojama dozė) vartojimas buvo susijęs su nuo dozės priklausomu kvėpavimo takų rezistentiškumo padidėjimu. Kartotinių 0,5 mg, 1,25 mg ir 5 mg fingolimodo dozių vartojimas nebuvo susijęs su sutrikusiu prisotinimu deguonimi, sumažėjusiu prisotinimu deguonimi fizinio krūvio

metu ir sustiprėjusia kvėpavimo takų reakcija į metacholiną. Fingolimodo vartojantiems asmenims pasireiškia normalus bronchus plečiantis atsakas inhaliavus beta-agonistų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Fingolimodo veiksmingumas nustatytas atlikus du klinikinius tyrimus, kurių metu buvo tiriamas kartą per parą vartojamų 0,5 mg ir 1,25 mg fingolimodo dozių poveikis recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze (RRIS) sergantiems suaugusiems pacientams. Abiejuose tyrimuose dalyvavo suaugę pacientai, kuriems pasireiškė ≥ 2 recidyvai per pastaruosius 2 metus arba ≥ 1 recidyvas per pastaruosius vienerius metus. Pacientų būklės įvertinimas pagal Išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Score* – EDSS) buvo nuo 0 iki 5,5 balo. Trečiasis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo tokia pati tiriamoji suaugusiųjų populiacija, buvo baigtas po fingolimodo registracijos.

Tyrimas D2301 (FREEDOMS) buvo 2 metų trukmės, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklu būdu atliktas, placebu kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 1 272 pacientai (425 fingolimodo 0,5 mg vartoję pacientai, 429 fingolimodo 1,25 mg vartoję pacientai ir 418 placebo grupės pacientų). Tyrimo pradžioje pacientų rodiklių reikšmių medianos buvo tokios: amžiaus mediana buvo 37 metai, ligos trukmės mediana – 6,7 metų, o EDSS skalės įvertinimo mediana – 2,0 balo. Tyrimo baigčių rezultatai pateikti 1 lentelėje. Reikšmingų skirtumų tarp 0,5 mg ir 1,25 mg fingolimodo dozių pagal bet kurias vertinamąsias baigtis nustatyta nebuvo.

**1 lentelė Tyrimas D2301 (FREEDOMS): svarbiausi rezultatai**

| | **Fingolimodas 0,5 mg** | **Placebas** |
|---|---|---|
| **Klinikinės vertinamosios baigtys** | | |
| Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus (pagrindinė vertinamoji baigtis) | 0,18** | 0,40 |
| Pacientų, kuriems po 24 mėnesių nepasireiškė ligos recidyvų, procentinė dalis | 70 %** | 46 % |
| Pacientų, kuriems patvirtintas 3 mėnesių trukmės negalios progresavimas, dalis†<br>Rizikos santykis (95 % PI) | 17 %<br><br>0,70 (0,52, 0,96)* | 24 % |
| **MRT vertinamosios baigtys** | | |
| Naujų ar naujai padidėjusių židinių T2 režime skaičiaus mediana (vidurkis) per 24 mėnesius | 0,0 (2,5)** | 5,0 (9,8) |
| Gd-kaupiančių židinių skaičiaus mediana (vidurkis) 24-ąjį mėnesį | 0,0 (0,2)** | 0,0 (1,1) |
| Smegenų tūrio procentinio pokyčio mediana (vidurkis) per 24 mėnesius, % | -0,7 (-0,8)** | -1,0 (-1,3) |

† Negalios progresavimas apibūdinamas kaip patvirtintas 1 balu padidėjęs EDSS skalės įvertinimas po 3 mėnesių
** $p < 0,001$, *$p < 0,05$, lyginant su placebo grupe
Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti atrinktų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*) populiacijoje. MRT rodiklių skaičiavimai atlikti naudojant įvertinamus duomenis.

Pacientai, kurie baigė dalyvavimą 24 mėnesių trukmės pagrindiniame FREEDOMS tyrime, galėjo būti įtraukti į tęstinį tyrimą (D2301E1), kurio metu skiriamas fingolimodas, tačiau dozė parenkama akluoju būdu. Į šį tyrimą iš viso buvo įtraukta 920 pacientų (331 pacientas toliau vartojo 0,5 mg dozę, 289 pacientai toliau vartojo 1,25 mg dozę, 155 pacientams gydymas buvo pakeistas iš placebo į 0,5 mg vaistinio preparato dozę, o 145 pacientams gydymas buvo pakeistas iš placebo į 1,25 mg dozę). Po 12 mėnesių (36-ąjį mėnesį) tyrime vis dar dalyvavo 856 pacientai (93 %). Tarp 24-ojo ir 36-ojo mėnesių apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus pacientams, kurie pagrindinio tyrimo metu vartojo 0,5 mg fingolimodo dozę ir šios dozės vartojimą tęsė toliau, buvo 0,17 (0,21 pagrindinio

tyrimo metu). Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus pacientams, kuriems gydymas pakeistas iš placebo į 0,5 mg fingolimodo dozę, buvo 0,22 (0,42 pagrindinio tyrimo metu).

Panašūs rezultatai gauti atlikus atsikartojantį 2 metų trukmės, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklą, placebu kontroliuojamą III fazės klinikinį tyrimą (D2309; FREEDOMS 2), kurio metu fingolimodo buvo skiriama 1 083 RRIS sergantiems pacientams (358 pacientai vartojo fingolimodo 0,5 mg, 370 pacientų vartojo fingolimodo 1,25 mg, 355 pacientai vartojo placebo). Tyrimo pradžioje nustatytų pacientų savybių medianų reikšmės buvo tokios: amžius buvo 41 metai, ligos trukmė – 8,9 metų, EDSS skalės įvertinimas – 2,5.

**2 lentelė Tyrimas D2309 (FREEDOMS 2): svarbiausi rezultatai**

| | **Fingolimodas 0,5 mg** | **Placebas** |
|---|---|---|
| **Klinikinės vertinamosios baigtys** | | |
| Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus (pagrindinė vertinamoji baigtis) | 0,21** | 0,40 |
| Pacientų, kuriems po 24 mėnesių nepasireiškė ligos recidyvų, procentinė dalis | 71,5 %** | 52,7 % |
| Pacientų, kuriems patvirtintas 3 mėnesių trukmės negalios progresavimas, dalis†<br>Rizikos santykis (95 % PI) | 25 %<br><br>0,83 (0,61; 1,12) | 29 % |
| **MRT vertinamosios baigtys** | | |
| Naujų ar naujai padidėjusių židinių T2 režime skaičiaus mediana (vidurkis) per 24 mėnesius | 0,0 (2,3)** | 4,0 (8,9) |
| Gd-kaupiančių židinių skaičiaus mediana (vidurkis) 24-ąjį mėnesį | 0,0 (0,4)** | 0,0 (1,2) |
| Smegenų tūrio procentinio pokyčio mediana (vidurkis) per 24 mėnesius, % | -0,71 (-0,86)** | -1,02 (-1,28) |

† Negalios progresavimas apibūdinamas kaip patvirtintas 1 balu padidėjęs EDSS skalės įvertinimas po 3 mėnesių
** $p < 0,001$, lyginant su placebo grupe
Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti atrinktų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*) populiacijoje. MRT rodiklių skaičiavimai atlikti naudojant įvertinamus duomenis.

Tyrimas D2302 (TRANSFORMS) buvo 1 metų trukmės, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklu ir dvigubai maskuotu būdu atliktas, veikliuoju preparatu (interferonu beta-1a) kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 1 280 pacientų (429 fingolimodo 0,5 mg vartoję pacientai, 420 fingolimodo 1,25 mg vartojusių pacientų, 431 interferono beta-1a po 30 µg dozę injekcijomis į raumenis kartą per savaitę vartojęs pacientas). Tyrimo pradžioje pacientų rodiklių reikšmių medianos buvo tokios: amžiaus mediana buvo 36 metai, ligos trukmės mediana – 5,9 metų, o EDSS skalės įvertinimo mediana – 2,0 balo. Tyrimo baigčių rezultatai pateikti 3 lentelėje. Reikšmingų skirtumų tarp 0,5 mg ir 1,25 mg fingolimodo dozių vartojimo pagal bet kurias vertinamąsias baigtis nustatyta nebuvo.

**3 lentelė Tyrimas D2302 (TRANSFORMS): svarbiausi rezultatai**

| | **Fingolimodas 0,5 mg** | **Interferonas beta-1a, 30 µg** |
|---|---|---|
| **Klinikinės vertinamosios baigtys** | | |
| Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus (pagrindinė vertinamoji baigtis) | 0,16** | 0,33 |
| Pacientų, kuriems po 12 mėnesių nepasireiškė ligos recidyvų, procentinė dalis | 83 %** | 71 % |
| Pacientų, kuriems patvirtintas 3 mėnesių trukmės negalios progresavimas, dalis†<br>Rizikos santykis (95 % PI) | 6 %<br><br>0,71 (0,42; 1,21) | 8 % |
| **MRT vertinamosios baigtys** | | |
| Naujų ar naujai padidėjusių židinių T2 režime skaičiaus mediana (vidurkis) per 12 mėnesių | 0,0 (1,7)* | 1,0 (2,6) |
| Gd-kaupiančių židinių skaičiaus mediana (vidurkis) 12-ąjį mėnesį | 0,0 (0,2)** | 0,0 (0,5) |
| Smegenų tūrio procentinio pokyčio mediana (vidurkis) per 12 mėnesių, % | -0,2 (-0,3)** | -0,4 (-0,5) |

† Negalios progresavimas apibūdinamas kaip patvirtintas 1 balu padidėjęs EDSS skalės įvertinimas po 3 mėnesių
* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, lyginant su interferono beta-1a vartojusiųjų grupe
Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti atrinktų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*) populiacijoje. MRT rodiklių skaičiavimai atlikti naudojant įvertinamus duomenis.

Pacientai, kurie baigė dalyvavimą 12 mėnesių trukmės pagrindiniame TRANSFORMS tyrime, galėjo būti įtraukti į tęstinį tyrimą (D2302E1), kurio metu skiriamas fingolimodas, tačiau dozė parenkama akluoju būdu. Į šį tyrimą iš viso buvo įtraukta 1 030 pacientų, tačiau 3 iš šių pacientų nebuvo skiriamas gydymas (356 pacientai toliau vartojo 0,5 mg dozę, 330 pacientų toliau vartojo 1,25 mg dozę, 167 pacientams gydymas buvo pakeistas iš interferono beta-1a į 0,5 mg fingolimodo dozę, o 174 pacientams gydymas buvo pakeistas iš interferono beta-1a į 1,25 mg dozę). Po 12 mėnesių (24-ąjį mėnesį) tyrime vis dar dalyvavo 882 pacientai (86 %). Tarp 12-ojo ir 24-ojo mėnesių apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus pacientams, kurie pagrindinio tyrimo metu vartojo 0,5 mg fingolimodo dozę ir šios dozės vartojimą tęsė toliau, buvo 0,20 (0,19 pagrindinio tyrimo metu). Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus pacientams, kuriems gydymas pakeistas iš interferono beta-1a į 0,5 mg fingolimodo dozę, buvo 0,33 (0,48 pagrindinio tyrimo metu).

Apibendrinti tyrimų D2301 ir D2302 rezultatų duomenys rodo pastovų ir statistiškai reikšmingą apskaičiuoto ligos recidyvų dažnio sumažėjimą pacientų pogrupiuose pagal lytį, amžių, anksčiau skirtą išsėtinės sklerozės gydymą, ligos aktyvumą ir pradinį negalios laipsnį, lyginant su palyginamųjų preparatų vartojusių pacientų duomenimis.

Išsamesnė klinikinių tyrimų duomenų analizė rodo pastovų vaistinio preparato poveikį itin aktyvios formos recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze sergančių pacientų pogrupiuose.

Vaikų populiacija

Kartą per parą vartojamų fingolimodo 0,25 mg arba 0,5 mg dozių (dozė buvo parenkama pagal kūno svorio ir ekspozicijos rodiklius) veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze sergantiems vaikams nuo 10 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus.

Tyrimas D2311 (PARADIGMS) buvo dvigubai koduotas, dvigubai maskuotas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas, kurio trukmė buvo kintama ir svyravo iki 24 mėnesių. Į tyrimą buvo įtraukta 215 pacientų nuo 10 iki < 18 metų amžiaus (n = 107 fingolimodo vartojusiųjų grupėje, o 108 pacientai buvo gydomi kartą per savaitę į raumenis leidžiama interferono beta-1a 30 µg doze).

Tyrimo pradžioje nustatytų pacientų savybių medianų reikšmės buvo tokios: amžius buvo 16 metų, ligos trukmės mediana – 1,5 metų, o EDSS skalės įvertinimas – 1,5 balo. Daugumos pacientų lytinė branda pagal Tanner įvertinta 2 ar didesne stadija (94,4 %) ir dauguma pacientų buvo > 40 kg svorio (95,3 %). Iš viso 180 pacientų (84 %) baigė pagrindinį tyrimo laikotarpį vartodami tiriamojo vaistinio preparato (n = 99 [92,5 %] fingolimodo grupėje, 81 [75 %] interferono beta-1a grupėje). Vertinamųjų baigčių rezultatai nurodyti 4 lentelėje.

**4 lentelė. Tyrimas D2311 (PARADIGMS): svarbiausi rezultatai**

| | **Fingolimodas 0,25 mg ar 0,5 mg** | **Interferonas beta-1a, 30 µg** |
|---|---|---|
| **Klinikinės vertinamosios baigtys** | N = 107 | N = 107# |
| Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus (pagrindinė vertinamoji baigtis) | 0,122** | 0,675 |
| Pacientų, kuriems po 24 mėnesių nepasireiškė ligos recidyvų, procentinė dalis | 85,7** | 38,8 |
| **MRT vertinamosios baigtys** | | |
| Apskaičiuotasis naujų ar naujai padidėjusių židinių T2 režime skaičius per metus | n = 106 | n = 102 |
| Koreguotasis vidurkis | 4,393** | 9,269 |
| Gd-kaupiančių židinių T1 režime skaičius tyrimo metu iki 24-ojo mėnesio | n = 106 | n = 101 |
| Koreguotasis vidurkis | 0,436** | 1,282 |
| Apskaičiuotasis galvos smegenų atrofijos nustatymo dažnis per metus nuo pradinių reikšmių iki 24-ojo mėnesio | n = 96 | n = 89 |
| Mažiausiųjų kvadrantų vidurkis | -0,48* | -0,80 |

# Vienas pacientas, atsitiktine tvarka priskirtas gydymo interferono beta-1a injekcijomis į raumenis grupei, negalėjo nuryti dvigubai maskuotai skiriamo vaistinio preparato, todėl nutraukė dalyvavimą tyrime. Šio paciento duomenys nebuvo įtraukti į visų pacientų analizės ir saugumo analizės skaičiavimus.

* $p < 0,05$, ** $p<0,001$, lyginant su interferono beta-1a vartojusiųjų grupe.

Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti visų pacientų grupėje (angl. *full analysis set*).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos duomenys gauti atlikus sveikų savanorių suaugusių asmenų, suaugusių pacientų po inkstų transplantacijos ir išsėtine skleroze sergančių suaugusių pacientų tyrimus.

Farmakologiškai veiklus metabolitas, užtikrinantis vaistinio preparato efektyvumą, yra fingolimodo fosfatas.

Absorbcija

Fingolimodo absorbcija yra lėta ($t_{max}$ yra 12-16 valandų) ir ekstensyvi (≥ 85 %). Menamas absoliutus geriamojo preparato biologinis prieinamumas yra 93 % (95 % pasikliautinumo intervalas: 79-111 %). Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujyje susidaro per 1-2 mėnesius, o pusiausvyrinės koncentracijos reikšmė yra maždaug 10 kartų didesnė nei po pradinės dozės vartojimo susidaranti koncentracija.

Maisto vartojimas nekeičia fingolimodo $C_{max}$ rodiklio ir ekspozicijos (AUC rodiklio). Fingolimodo fosfato $C_{max}$ rodiklis šiek tiek sumažėjo 34 %, tačiau AUC rodiklis nepakito. Todėl Fingolimod Accord galima vartoti neatsižvelgiant į valgį (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Fingolimodas gerai pasiskirsto raudonosiose kraujo ląstelėse, kraujo ląstelėse nustatoma jo frakcija sudaro 86 %. Fingolimodo fosfato mažiau patenka į kraujo ląsteles (< 17 %). Fingolimodas ir fingolimodo fosfatas stipriai susijungia su baltymais (> 99 %).

Fingolimodas ekstensyviai pasiskirsto organizmo audiniuose, jo pasiskirstymo tūris yra apie 1 200 ± 260 litrų. Tyrimas su 4 sveikais savanoriais, kuriems buvo skirta vienkartinė radioaktyviuoju izotopu žymėta fingolimodo dozė į veną, parodė, kad fingolimodas prasiskverbia į smegenis. Tyrimo, kuriame dalyvavo 13 išsėtine skleroze sergančių pacientų vyrų, kuriems buvo skirta 0,5 mg fingolimodo dozė per parą, duomenimis, vidutinis fingolimodo (ir fingolimodo fosfato) kiekis sėkliniame ejakuliate esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo maždaug 10 000 kartų mažesnis nei skirta dozė per burną (0,5 mg).

Biotransformacija

Fingolimodas žmogaus organizme transformuojamas grįžtamojo stereoselektyvaus fosforilinimo būdu į farmakologiškai veiklųjį fingolimodo fosfato (S)-enantiomerą. Oksidacijos būdu katalizuojamas daugiausia dalyvaujant CYP4F2 ir galimai kitiems izofermentams ir vėliau į riebalų rūgščių skaidymą panašiu būdu fingolimodas metabolizuojamas į neveiklius metabolitus. Taip pat buvo pastebėta, kad susidaro farmakologiškai neveiklūs nepoliniai ceramido analogai. Svarbiausias fingolimodo metabolizme dalyvaujantis fermentas iš dalies nustatytas ir galėtų būti arba CYP4F2, arba CYP3A4.

Išgėrus vienkartinę [$^{14}$C] radioaktyviuoju izotopu žymėtą fingolimodo dozę, svarbiausios kraujyje nustatomos su fingolimodu susijusios medžiagos iš visų radioaktyvių komponentų, įvertinus pagal jų įtaką AUC rodikliui iki 34 dienų po dozės vartojimo, yra pats fingolimodas (23 %), fingolimodo fosfatas (10 %) ir neveiklūs metabolitai (M3 karboksilo rūgšties metabolitas (8 %), M29 ceramido metabolitas (9 %) bei M30 ceramido metabolitas (7 %)).

Eliminacija

Fingolimodo klirensas kraujyje yra 6,3 ± 2,3 l/val., vidutinis menamas galutinės pusinės eliminacijos laikotarpis ($t_{1/2}$) yra 6-9 dienos. Fingolimodo ir fingolimodo fosfato koncentracijos kraujyje galutinėje fazėje mažėja lygiagrečiai, todėl jų abiejų pusinės eliminacijos laikotarpiai yra panašūs.

Apie 81 % išgertos vaistinio preparato dozės lėtai pašalinama su šlapimu neaktyvių metabolitų pavidalu. Nepakitusių fingolimodo ir fingolimodo fosfato su šlapimu neišsiskiria, tačiau jie yra svarbiausios išmatose nustatomos medžiagos, o kiekvieno iš jų kiekis yra mažiau kaip 2,5 % suvartotos dozės. Po 34 dienų pašalinama 89 % suvartotos dozės.

Tiesinis pobūdis

Vartojant kartotines 0,5 mg ir 1,25 mg vaistinio preparato dozes kartą per parą, fingolimodo ir fingolimodo fosfato koncentracijos didėja aiškiai nuo dozės priklausomu būdu.

Specialių grupių pacientų ypatybės

*Lytis, etninė grupė ir inkstų sutrikimas*
Fingolimodo ir fingolimodo fosfato farmakokinetinės savybės nesiskiria vyrams ir moterims, skirtingos etninės kilmės pacientams ir nesunkiu, vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų sutrikimu sergantiems pacientams.

*Pacientai, kuriems yra kepenų sutrikimas*
Nesunkiu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų sutrikimu (Child-Pugh A, B ir C klasės) sergantiems pacientams fingolimodo $C_{max}$ rodiklio pokyčių nepastebėta, tačiau AUC rodiklis padidėjo atitinkamai 12 %, 44 % ir 103 %. Sunkiu kepenų sutrikimu (Child-Pugh C klasės) sergantiems pacientams fingolimodo fosfato $C_{max}$ rodiklis sumažėjo 22 %, o AUC rodiklis reikšmingai nepakito. Nesunkiu ir

vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu sergantiems pacientams fingolimodo fosfato farmakokinetinės savybės tirtos nebuvo. Menamas fingolimodo pusinės eliminacijos laikotarpis nesunkiu kepenų sutrikimu sergantiems pacientams nepakinta, tačiau vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų sutrikimu sergantiems pacientams jis pailgėja maždaug 50 %.

Fingolimodo negalima vartoti sunkiu kepenų sutrikimu (Child-Pugh C klasės) sergantiems pacientams (žr. 4.3 skyrių). Nesunkiu ir vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu sergantiems pacientams pradėti skirti fingolimodo reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

*Senyvi pacientai*
Klinikinės vaistinio preparato vartojimo patirties ir informacijos apie farmakokinetiką vyresniems kaip 65 metų pacientams yra nedaug. Fingolimod Accord reikia atsargiai vartoti 65 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikams (10 metų ir vyresniems) skiriant nuo 0,25 mg iki 0,5 mg dozes, fingolimodo fosfato koncentracijos didėja pagal aiškiai nuo dozės priklausomą pobūdį.

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai fingolimodo fosfato koncentracija vaikams (10 metų ir vyresniems), kasdien vartojusiems 0,25 mg arba 0,5 mg fingolimodo dozes, yra maždaug 25 % mažesnė nei suaugusiems pacientams, gydytiems fingolimodo 0,5 mg kartą per parą vartotomis dozėmis, nustatyta koncentracija.

Jaunesniems kaip 10 metų vaikams duomenų neturima.

## 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Fingolimodo saugumo savybės buvo vertintos ikiklinikinių tyrimų metu su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis. Svarbiausi preparato veikiami organai keletui gyvūnų rūšių yra limfoidinė sistema (pasireiškia limfopenija ir limfoidinio audinio atrofija), plaučiai (padidėja svoris, atsiranda lygiųjų raumenų hipertrofija bronchų perėjimo į alveoles vietose) ir širdis (pasireiškia neigiamas chronotropinis poveikis, padidėja kraujospūdis, atsiranda perivaskulinio tarpo pokyčių ir miokardo degeneracija); o tik žiurkėms – kraujagyslės (pasireiškia vaskulopatija), skyrus 0,15 mg/kg kūno svorio ar didesnes dozes 2 metų trukmės tyrimo metu (ši dozė atitinka apytiksliai 4 kartus didesnę ribą nei sisteminė ekspozicija žmogui (AUC) skiriant 0,5 mg paros dozę).

2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis duomenimis, jokio kancerogeninio poveikio nenustatyta, gyvūnams skiriant geriamojo fingolimodo iki didžiausios toleruotos 2,5 mg/kg kūno svorio dozės, kuri atitinka apytiksliai 50 kartų didesnę ribą nei sisteminė ekspozicija žmogui (AUC) skiriant 0,5 mg dozę. Tačiau 2 metų trukmės tyrimo su pelėmis metu nustatytas padidėjęs piktybinių limfomų pasireiškimo dažnis, gyvūnams skiriant 0,25 mg/kg kūno svorio ir didesnes dozes, kurios atitinka apytiksliai 6 kartus didesnę ribą nei sisteminė ekspozicija žmogui (AUC) skiriant 0,5 mg paros dozę.

Tyrimų su gyvūnais metu nenustatyta nei mutageninių, nei klastogeninių fingolimodo savybių.

Fingolimodas neįtakoja žiurkių patinų spermatozoidų skaičiaus ar judrumo bei žiurkių patinų ir patelių vislumo, gyvūnams skiriant didžiausią tirtą dozę (10 mg/kg kūno svorio), kuri atitinka apytiksliai 150 kartų didesnę ribą nei sisteminė ekspozicija žmogui (AUC) skiriant 0,5 mg paros dozę.

Fingolimodas sukėlė teratogeninį poveikį žiurkėms, kai buvo skiriamos 0,1 mg/kg kūno svorio ar didesnės jo dozės. Skiriant šią dozę, vaistinio preparato ekspozicija žiurkėms buvo panaši į ekspoziciją pacientams, vartojantiems terapines vaistinio preparato dozes (0,5 mg). Dažniausios vaisiaus vidaus organų malformacijos buvo išliekantis arterinis latakas ir skilvelių pertvaros defektas. Teratogeninis poveikis triušiams nebuvo išsamiai įvertintas, tačiau skiriant 1,5 mg/kg kūno svorio ir didesnes dozes, pastebėtas padidėjęs embrionų ir vaisių kritimų dažnis, o skiriant 5 mg/kg kūno svorio dozę, sumažėjo

gyvybingų vaisių ir taip pat sulėtėjo vaisių augimas. Skiriant šias dozes, vaistinio preparato ekspozicija triušiams buvo panaši į ekspoziciją pacientams.

Žiurkių patelėms skiriant preparato dozes, kurios joms nesukėlė toksinio poveikio, jų F1 kartos palikuonių išgyvenamumas ankstyvuoju laikotarpiu po atsivedimo sumažėjo. Tačiau fingolimodo skyrimas nekeitė F1 kartos palikuonių kūno svorio, vystymosi, elgesio ir vislumo.

Fingolimodo išsiskyrė su gyvūnų, kuriems vaistinio preparato buvo skiriama žindymo metu, pienu, o vaistinio preparato koncentracija piene buvo 2-3 kartus didesnė nei patelių kraujo plazmoje nustatoma vaistinio preparato koncentracija. Fingolimodas ir jo metabolitai pereina per vaikingų triušių patelių placentos barjerą.

Gyvūnų jauniklių tyrimai

Dviejų toksinio poveikio žiurkių jaunikliams tyrimų duomenys rodo nedidelį poveikį neuro-elgseniniam atsakui, sulėtėjusiam lytiniam brendimui ir susilpnėjusiam imuniniam atsakui į kartotinę stimuliaciją moliuskų hemocianinu (angl. *keyhole limpet haemocyanin* – KLH), tačiau šis poveikis nebuvo vertinamas kaip nepageidaujamas. Iš esmės, su preparato vartojimu susijęs fingolimodo poveikis gyvūnų jaunikliams buvo panašus į nustatytąjį suaugusioms žiurkėms, kai buvo skiriamos panašios dozės, išskyrus poveikį kaulų mineralinio tankio pokyčiams ir neuro-elgseniniams sutrikimams (stebėtas susilpnėjęs išgąsčio atsakas klausos dirgikliams), kurie pastebėti skiriant 1,5 mg/kg ir didesnes dozes jaunikliams. Tačiau žiurkių jaunikliams nebuvo nustatyta lygiųjų raumenų hipertrofijos plaučiuose atvejų.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys
Pregelifikuotas krakmolas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas
Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Užrašo rašalas
Šelakas (E904)
Propilenglikolis (E1520)
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E172)

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 7, 28 ar 98 kietosios kapsulės.
PVC/PVDC/aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 7 x 1, 28 x 1 arba 98 x 1 kietosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

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

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1450/001-006

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. birželio 25 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

# II PRIEDAS

**A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registruotojo bylos 1.8.2. modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš tiekiant Fingolimod Accord į rinką kiekvienoje šalyje narėje Registruotojas privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas Fingolimod Accord, visi Fingolimod Accord galintys išrašyti gydytojai bus aprūpinti atnaujintu informacijos gydytojui paketu, kuriame bus:

1. Preparato charakteristikų santrauka (PCS);
2. gydytojo žymimas kontrolinis sąrašas suaugusiems pacientams ir vaikams, kurį reikėtų apsvarstyti prieš išrašant Fingolimod Accord;
3. vadovas pacientui, tėvams ar globėjams, kurį reikia pateikti visiems pacientams, jų tėvams (ar teisiškai įgaliotiems atstovams) bei globėjams;
4. nėštumui specifinė pacientės priminimo kortelė, kurią reikia pateikti visoms pacientėms ir prireikus jų tėvams (ar teisiškai įgaliotiems atstovams) bei globėjams.

**Gydytojo žymimas kontrolinis sąrašas**

Gydytojo žymimame kontroliniame sąraše turi būti tokia toliau nurodyta svarbiausia informacija:

| **Saugumo elementai** | **Svarbiausia saugumo informacija** |
|---|---|
| Bradiaritmija (įskaitant širdies laidumo sutrikimą ir bradikardiją, komplikuotą hipotenzijos) po pirmosios dozės | • Fingolimod Accord negalima skirti pacientams, sergantiems širdies ligomis arba, kurie vartoja vaistinių preparatų su kuriais Fingolimod Accord vartoti draudžiama.<br>• Prieš skirdami Fingolimod Accord pacientams, kuriems yra gretutinės būklės arba, kurie kartu vartoja vaistinių preparatų, kurie sukelia padidėjusią sunkių ritmo sutrikimų arba bradikardijos riziką, apsvarstykite tikėtiną naudą ir galimą žalą bei pasikonsultuokite su kardiologu dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių (pacientų būklę stebėti mažiausiai per naktį, kad būtų galima pradėti gydymą) ir (arba) koreguokite kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.<br>• Po pirmosios Fingolimod Accord dozės skyrimo reikia bent 6 valandas stebėti visų pacientų būklę dėl bradikardijos požymių ir simptomų pasireiškimo, taip pat užregistruoti elektrokardiogramą (EKG) ir išmatuoti kraujospūdį prieš pirmosios dozės skyrimą ir praėjus 6 valandų trukmės stebėjimo laikotarpiui.<br>• Jeigu pavartojus vaistinio preparato dozę pasireikštų su bradiaritmija susijusių požymių ir simptomų, pratęskite pirmosios dozės stebėjimą pagal rekomendacijas, kol simptomai išnyks; susipažinkite su kriterijais (t. y. farmakologinės intervencijos poreikiu, nuo amžiaus priklausančiomis pulso dažnio ribomis, naujais EKG rezultatais), kurie reikalingi paciento stebėjimui per naktį.<br>• Nutraukus gydymą arba padidinus paros dozę, laikykitės pirmosios dozės stebėjimo rekomendacijų. |

| | |
|---|---|
| Kepenų transaminazių aktyvumas | • Fingolimod Accord negalima skirti sunkiu kepenų sutrikimu (*Child-Pugh* C klasės) sergantiems pacientams.<br>• Prieš pradedant gydymą Fingolimod Accord reikia ištirti transaminazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją serume, tyrimą reikia atlikti kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais bei vėliau reguliariai iki 2 mėnesių po Fingolimod Accord vartojimo nutraukimo.<br>• Esant kepenų funkcijos tyrimų rodmenų be klinikinių simptomų padidėjimui, kepenų funkcijos tyrimus atlikite dažniau, jeigu kepenų transaminazių aktyvumas padidėja daugiau kaip 3 kartus, bet mažiau kaip 5 kartus virš viršutinės normos ribos (VNR), ir nėra susijęs su bet kokiu bilirubino koncentracijos padidėjimu serume. Jeigu kepenų transaminazių aktyvumas padidėja daugiau kaip 5 kartus arba daugiau kaip 3 kartus virš viršutinės normos ribos (VNR) ir yra susijęs su bet kokiu bilirubino koncentracijos padidėjimu serume, Fingolimod Accord vartojimą reikia nutraukti. Prieš atnaujinant gydymą Fingolimod Accord, atidžiai įvertinkite naudos ir rizikos santykį.<br>• Skubiai įvertinkite ir nutraukite Fingolimod Accord skyrimą pacientams, jei yra patvirtintų kliniškai reikšmingų kepenų sutrikimo atvejų. Jeigu serumo tyrimų rodikliai normalizuojasi (įskaitant atvejus, kai nustatoma alternatyvi kepenų funkcijos sutrikimo priežastis), Fingolimod Accord vartojimą galima atnaujinti, kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį pacientui. |
| Geltonosios dėmės edema | • Prieš pradedant skirti gydymą Fingolimod Accord pacientus, kurie serga cukriniu diabetu ar anksčiau sirgo uveitu, reikia nusiųsti akių ištyrimui.<br>• Atlikite visų pacientų akių tyrimo įvertinimą praėjus 3–4 mėnesiams nuo Fingolimod Accord vartojimo pradžios.<br>• Pacientams, kuriems išsivysto geltonosios dėmės degeneracija, Fingolimod Accord vartojimą rekomenduojama nutraukti. Prieš atnaujinant gydymą Fingolimod Accord, atidžiai įvertinkite naudos ir rizikos santykį. |

| | |
|---|---|
| Oportunistinės infekcijos, įskaitant *varicella zoster* virusą (VZV), *herpes* virusinės infekcijos, išskyrus VZV, grybelinės infekcijos | • Nepradėkite skirti Fingolimod Accord pacientams, kuriems nustatytas imunodeficito sindromas, padidėjusi oportunistinių infekcijų pasireiškimo rizika, įskaitant pacientus, kuriems susilpnėjęs imunitetas arba serga sunkiomis aktyviomis ar aktyviomis lėtinėmis infekcijomis (pvz., hepatitu ar tuberkulioze).<br>• Fingolimod Accord galima pradėti skirti pacientams, kurie sirgo ūmine aktyvios eigos infekcija ir, kuriems infekcijos simptomai išnyko.<br>• Negalima kartu skirti priešvėžinių, imuninę sistemą moduliuojančių ar ją slopinančių vaistinių preparatų dėl papildomo poveikio imuninei sistemai rizikos. Ilgalaikio gretutinio gydymo kortikosteroidais skyrimas turi būti priimtas tik atidžiai apsvarsčius.<br>• Prieš gydymą Fingolimod Accord ir jo metu stebėkite limfocitų skaičių periferiniame kraujyje. Jei limfocitų skaičius yra < 0,2 x $10^9$/l, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol taps normalus.<br>• Pacientams reikia nurodyti pranešti apie pasireiškusius infekcijų požymius ar simptomus Fingolimod Accord vartojimo metu ir dar iki dviejų mėnesių po gydymo pabaigos.<br>• Dėl pasireiškusių galimai sunkių infekcijų, nedelsdami įvertinkite paciento būklę ir neatmeskite infekcinės ligos tikimybės. Apsvarstykite galimybę sustabdyti Fingolimod Accord vartojimą ir kruopščiai įvertinkite naudos ir rizikos santykį dėl gydymo atnaujinimo.<br>• Fingolimod Accord gydymo metu gauta pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus, o kartais ir mirtinus oportunistų sukeltus centrinės nervų sistemos (CNS) infekcijų atvejus, įskaitant pūslelinės (*herpes*) virusą (encefalitą, meningitą ar meningoencefalitą, pasireiškusį bet kuriuo metu) arba kriptokokų sukeltą meningitą (pasireiškusį praėjus maždaug 2–3 metams nuo gydymo pradžios).<br>• Pacientams, sergantiems CNS pūslelinėmis (*herpes*) infekcijomis, Fingolimod Accord vartojimą reikia nutraukti. Pacientams, sergantiems kriptokokų sukeltu meningitu, Fingolimod Accord vartojimą reikia sustabdyti ir prieš atnaujinant gydymą atidžiai apsvarstyti su specialistu.<br>• Informuokite pacientus, kad gydymo Fingolimod Accord metu jie neturėtų būti skiepijami gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis ir, kad kitos vakcinos gali nebūti tokios veiksmingos, kaip įprastai.<br>• Prieš pradedant gydymą Fingolimod Accord, reikia ištirti pacientų imuniteto būklę prieš vėjaraupius ir rekomenduojama paskiepyti visu vakcinos nuo vėjaraupių (VZV) kursu pacientus, kuriems nenustatoma antikūnų. Vartojimo pradžią reikia atidėti 1 mėnesiui, kad pasireikštų visas vakcinacijos poveikis.<br>• Prieš pradedant gydymą, reikėtų apsvarstyti vakcinacijos nuo žmogaus papilomos viruso (ŽPV) skyrimą. |

| | |
|---|---|
| Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) | • Negalima Fingolimod Accord skirti pacientams, kuriems įtariamas arba patvirtintas PDL.<br>• Turėkite omenyje, kad PDL dažniausiai pasireiškė po 2 ar daugiau gydymo fingolimodu metų.<br>• Prieš pradedant gydymą Fingolimod Accord, įsitikinkite, kad pacientams buvo atlikta pradinė, ne senesnė kaip 3 mėnesių magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Gali būti svarstomas kasmetinis MRT tyrimas, ypač pacientams, kurie turi daug PDL rizikos veiksnių.<br>Jeigu įtariamas PDL, nedelsiant atlikite diagnostinę MRT ir gydymą Fingolimod Accord nutraukite, kol nebus atmesta PDL tikimybė. Jeigu PDL patvirtinama, gydymą Fingolimod Accord reikia nutraukti visam laikui.<br>• Buvo gauta pranešimų apie imuniteto atsistatymo uždegiminio sindromo (IRIS) atvejus pacientams, vartojusiems S1P receptorių moduliatorius, įskaitant fingolimodą, kuriems išsivystė PDL ir vėliau gydymas buvo nutrauktas. Laikas iki IRIS pasireiškimo pacientams, sergantiems PDL, paprastai buvo nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių po S1P receptorių moduliatoriaus vartojimo nutraukimo. Reikia stebėti pacientus, ar neatsiranda IRIS, o jam atsiradus paskirti tinkamą susijusio uždegiminio atsako gydymą. |
| Toksinis poveikis reprodukcijai | • Fingolimod Accord sukelia teratogeninį poveikį, todėl vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingos kontracepcijos arba nėščioms, jo vartoti draudžiama.<br>• Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir du mėnesius po gydymo nutraukimo.<br>• Vaisingas moteris, įskaitant paaugles, jų tėvus (teisiškai įgaliotus atstovus) ar globėjus prieš paskiriant gydymą ir vėliau reguliariai gydymo metu reikia informuoti apie keliamą riziką vaisiui ir būtinybę naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir du mėnesius po gydymo nutraukimo.<br>• Prieš paskiriant gydymą įsitikinti, kad pacientei atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas ir kartoti jį tinkamais intervalais.<br>• Jeigu moteris pastoja gydymosi metu, Fingolimod Accord vartojimą būtina nutraukti ir įvertinti ligos aktyvumo atsinaujinimo galimybę.<br>• Informuoti pacientę, kad gydymą Fingolimod Accord būtina nutraukti likus 2 mėnesiams iki nėštumo planavimo. |
| Odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma, Kaposi sarkoma, piktybinė melanoma, Merkel ląstelių karcinoma, plokščiųjų ląstelių karcinoma) | • Atlikti medicininį odos įvertinimą prieš skiriant gydymą ir vėliau kas 6-12 mėnesių.<br>• Nustačius įtartinų pažaidų, pacientą reikia nukreipti dermatologo konsultacijai.<br>• Perspėti pacientus, kad vengtų buvimo saulės šviesoje be atitinkamos apsaugos.<br>• Informuoti pacientus, kad jiems reikia vengti kartu skiriamos fototerapijos su UV-B spinduliais arba PUVA fotochemoterapijos. |

| | |
|---|---|
| Vartojimas vaikams, įskaitant poveikį augimui ir vystymuisi | • Visi įspėjimai, atsargumo priemonės ir stebėjimas, skirti suaugusiesiems, taip pat taikomi ir vaikams.<br>• Įvertinti brendimo stadiją pagal *Tanner*, išmatuoti ūgį ir kūno svorį pagal įprastą praktiką.<br>• Prieš skiriant gydymą Fingolimod Accord, įsitikinti, kad vakcinacija yra atnaujinta.<br>• Stebėti depresijos ir nerimo požymius bei simptomus. |

**Vadovas pacientui, tėvams ar globėjams**

Vadove pacientui, tėvams ar globėjams turi būti tokia toliau nurodyta svarbiausia informacija:

| **Saugumo elementai** | **Svarbiausia saugumo informacija** |
|---|---|
| Bradiaritmija (įskaitant širdies laidumo sutrikimą ir bradikardiją, komplikuotą hipotenzijos) po pirmosios dozės | • Pasakykite gydytojui, jei sergate širdies ligomis arba vartojate širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistų.<br>• Gydytojas užregistruos pradinę EKG ir išmatuos kraujospūdį prieš pirmosios Fingolimod Accord dozės vartojimą.<br>• Po pirmosios dozės vartojimo, gydytojas stebės Jūsų širdies ritmą. Gali prireikti būklę stebėti ilgesnį laiką arba per naktį. Atnaujinus gydymą, gali prireikti tolesnio stebėjimo.<br>• Nedelsdami praneškite gydytojui apie simptomus, kurie rodo sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį (pavyzdžiui, apie svaigulį, svaigimą, pykinimą ar širdies plakimo pojūtį), pasireiškusius po pirmosios Fingolimod Accord dozės pavartojimo.<br>• Paskambinkite gydytojui tuo atveju, jei pamiršote pavartoti vaisto, nes gali reikėti vėl stebėti Jūsų būklę taip pat, kaip ir po pirmosios vaisto dozės pavartojimo. |
| Kepenų transaminazių aktyvumas | • Praneškite gydytojui, jeigu pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimų.<br>• Gydytojas atliks kepenų funkcijos tyrimus prieš pradedant gydymą bei nustatytais intervalais gydymo metu ir vėliau iki 2 mėnesių po vartojimo nutraukimo.<br>• Praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote kokių nors kepenų pažeidimo požymių (tokių, kaip odos ar akių baltymų pageltimas, nenormaliai tamsios spalvos šlapimas, skausmas dešinėje pilvo srityje, nepaaiškinamas pykinimas ir vėmimas). |
| Geltonosios dėmės edema | • Prieš pradedant vartoti Fingolimod Accord ir, prireikus, gydymo metu gydytojas gali paskirti Jums akių tyrimą. Tolesnis akių vertinimas gali būti atliktas praėjus 3–4 mėnesiams nuo Fingolimod Accord vartojimo pradžios.<br>• Nedelsdami pasakykite gydytojui apie pasireiškusius regėjimo sutrikimo požymius Fingolimod Accord vartojimo metu ir dar iki dviejų mėnesių po gydymo pabaigos. |

| | |
|---|---|
| Oportunistinės infekcijos, įskaitant *varicella zoster* virusą (VZV), *herpes* virusinės infekcijos, išskyrus VZV, grybelinės infekcijos | • Prieš gydymą Fingolimod Accord ir gydymo metu gydytojas stebės limfocitų skaičių kraujyje. Jei limfocitų kiekis kraujyje yra per mažas, gydymas Fingolimod Accord gali būti nutrauktas.<br>• Nedelsdami praneškite gydytojui apie infekcijos požymius ir simptomus gydymo metu ir dar iki dviejų mėnesių po Fingolimod Accord vartojimo pabaigos (pvz., karščivimas, į gripą panašūs simptomai, galvos skausmas su lydinčiu sprando sąstingiu, jautrumas šviesai, pykinimas, juostinė pūslelinė ir (arba) sumišimas arba traukuliai [tai gali būti meningito ir (arba) encefalito simptomai]). |
| Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) | • PDL yra retas smegenų sutrikimas, siejamas su infekcija, galinčia sukelti sunkią negalią arba baigtis mirtimi.<br>• Prieš pradedant gydymą ir gydymo metu gydytojas Jums paskirs magnetinio rezonanso tomografiją (MRT), kad galėtų stebėti PDL pasireiškimo riziką.<br>• Nedelsdami praneškite gydytojui, jei manote, kad Jūsų IS eiga pasunkėjo arba jei pastebėjote kokių nors naujų simptomų gydymo Fingolimod Accord metu ar jam pasibaigus, pavyzdžiui, nuotaikos ar elgesio pokyčių, naujai atsiradusį arba stiprėjantį vienos kūno pusės silpnumą, regėjimo pokyčių, sumišimą, atminties sutrikimų arba kalbos ir bendravimo sunkumų. Tai gali būti PDL arba uždegiminės reakcijos (žinomos kaip imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas arba IRIS) simptomai, kurie gali pasireikšti pacientams, sergantiems PDL, kai nustojus vartoti Fingolimod Accord, vaistas pašalinamas iš organizmo.<br>• Pasikalbėkite su savo partneriu arba slaugytojais apie Jūsų gydymą. Gali atsirasti simptomų, kuriuos gali būti sudėtinga pastebėti patiems. |
| Odos vėžys (pamatinių ląstelių karcinoma, Kaposi sarkoma, piktybinė melanoma, Merkel ląstelių karcinoma, plokščiųjų ląstelių karcinoma) | • Iš karto pasakykite gydytojui, jei pastebėjote kokių nors odos mazgelių (pvz., blizgių perlamutrinių mazgelių), dėmių ar atvirų opų, kurios negyja kelias savaites. Gauta pranešimų apie odos vėžio atvejus išsėtine skleroze sergantiems pacientams, vartojusiems Fingolimod Accord. Odos vėžio simptomai gali pasireikšti nenormaliomis odos audinio išaugomis ar odos pokyčiais (pvz., pakitusiais apgamais), kai laikui bėgant kinta jų spalva, forma ar dydis. |
| Toksinis poveikis reprodukcijai | • Fingolimod Accord draudžiama vartoti vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontracepcijos priemonių ir nėštumo metu.<br>• Jei esate vaisinga moteris, svarbu, kad naudotumėte veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo nutraukimo.<br>• Nedelsiant praneškite gydytojui apie bet kokį (planuojamą ar nenumatytą) nėštumą gydymo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo Fingolimod Accord nutraukimo. |

| | |
|---|---|
| Vartojimas vaikams | Visi įspėjimai, atsargumo priemonės ir stebėjimas, skirti suaugusiesiems, taip pat taikomi ir vaikams. Taip pat:<br>• Gydytojas išmatuos ūgį, kūno svorį ir įvertins brendimo stadiją pagal įprastinę praktiką.<br>• Prieš pradėdamas skirti Fingolimod Accord, gydytojas įvertins Jums skirtų skiepų pobūdį.<br>• Stebėkite depresijos ar nerimo požymius ir simptomus. |

**Nėštumui specifinė pacientės priminimo kortelė**

Nėštumui specifinėje pacientės priminimo kortelėje turi būti pateikta toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- JEI VARTOJAMA NĖŠTUMO METU, FINGOLIMOD ACCORD GALI PAKENKTI JŪSŲ NEGIMUSIAM KŪDIKIUI. FINGOLIMOD ACCORD draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontracepcijos priemonių. Svarbu naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones Fingolimod Accord vartojimo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo nutraukimo, kad išvengtumėte nėštumo. Gydytojas Jums patars dėl veiksmingos kontracepcijos priemonių naudojimo.
- Prieš paskirdamas gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojas informuos apie Fingolimod Accord keliamo poveikio riziką Jūsų negimusiam kūdikiui bei reikiamus veiksmus, skirtus šiai rizikai sumažinti.
- Prieš pradedant gydymą būtina atlikti nėštumo testą ir gydytojas privalo patvirtinti neigiamą testo rezultatą. Nėštumo testą privaloma kartoti atitinkamais intervalais.
- Gydymo metu moteris privalo NEPASTOTI. Jeigu moteris pastoja arba ketina pastoti, Fingolimod Accord vartojimą būtina nutraukti.
- Nedelsdama informuokite gydytoją, jei manote, kad esate nėščia. Gydytojas konsultuos Jus Jums pastojus bei įvertins bet kokią nėštumo išeitį.

  Nedelsdamos praneškite gydytojui, jeigu nutraukus gydymą Fingolimod Accord išsėtinės sklerozės simptomai pablogėja.

## III PRIEDAS

## ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

# A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**VIENETINĖS PAKUOTĖS KARTONO DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Accord 0,5 mg kietosios kapsulės
*fingolimodum*

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg fingolimodo (hidrochlorido pavidalu).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 kietosios kapsulės
28 kietosios kapsulės
98 kietosios kapsulės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Nuryti visą kapsulę.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

## 13. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fingolimod Accord 0,5 mg

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**VIENETINĖS PAKUOTĖS LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsulės
*fingolimodum*

## 2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 5. KITA

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI, KURIOJE YRA DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Accord 0,5 mg kietosios kapsulės
*fingolimodum*

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg fingolimodo (hidrochlorido pavidalu).

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 x 1 kietosios kapsulės
28 x 1 kietosios kapsulės
98 x 1 kietosios kapsulės

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Nuryti visą kapsulę.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

## 13. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fingolimod Accord 0,5 mg

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsulės
*fingolimodum*

## 2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 5. KITA

# B. PAKUOTĖS LAPELIS

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Fingolimod Accord 0,5 mg kietosios kapsulės**
fingolimodas (*fingolimodum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**
1. Kas yra Fingolimod Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Fingolimod Accord
3. Kaip vartoti Fingolimod Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Fingolimod Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

## 1. Kas yra Fingolimod Accord ir kam jis vartojamas

**Kas yra Fingolimod Accord**
Veiklioji Fingolimod Accord medžiaga yra fingolimodas.

**Kam Fingolimod Accord vartojamas**
Fingolimod Accord vartojamas suaugusiesiems ir vaikams bei paaugliams (10 metų amžiaus ir vyresniems) recidyvuojančiai-remituojančiai išsėtinei sklerozei (IS) gydyti, o tiksliau:
- pacientams, kuriems nepadeda gydymas nuo IS;

arba
- pacientams, kurie serga sparčiai besivystančia sunkia IS.

Fingolimod Accord neišgydo IS, tačiau padeda sumažinti ligos recidyvų skaičių ir sulėtinti IS sukeliamos fizinės negalios progresavimą.

**Kas yra išsėtinė sklerozė**
IS yra ilgai trunkanti būklė, pažeidžianti centrinę nervų sistemą (CNS), kurią sudaro galvos smegenys ir nugaros smegenys. IS metu uždegiminis procesas centrinėje nervų sistemoje suardo aplink nervus esantį apsauginį dangalą (vadinamą mielinu) ir sutrikdo tinkamą nervų veiklą. Šis procesas vadinamas demielinizacija.

Recidyvuojančiai-remituojančiai IS būdingi pasikartojantys sutrikusios nervų sistemos funkcijos simptomų priepuoliai (recidyvai), kurie pasireiškia dėl CNS vykstančio uždegimo. Skirtingiems pacientams atsiranda įvairių simptomų, tačiau paprastai pasireiškia eisenos sutrikimai, jutimų susilpnėjimas, regos sutrikimas ar pusiausvyros sutrikimas. Ligos recidyvo simptomai gali visiškai praeiti jam pasibaigus, tačiau kai kurių sutrikimų gali išlikti.

**Kaip Fingolimod Accord veikia**
Fingolimod Accord padeda apsisaugoti nuo imuninės sistemos atakų į CNS, kadangi vaistas mažina kai kurių baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) gebėjimą laisvai judėti žmogaus organizme ir apsaugo nuo jų patekimo į galvos bei nugaros smegenis. Dėl tokio poveikio sumažėja IS sukeliamas nervų pažeidimas. Fingolimod Accord taip pat susilpnina kai kurias Jūsų organizmo imunines reakcijas.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Fingolimod Accord

**Fingolimod Accord vartoti draudžiama**
- jeigu **susilpnėjęs Jūsų imuninės sistemos atsakas** (dėl imunodeficito sindromo, ligos ar imuninę sistemą slopinančių vaistų vartojimo);
- jeigu gydytojas įtaria, kad Jums gali būti **reta smegenų infekcija, vadinama progresuojančiąja daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL) arba jei PDL buvo patvirtinta**;
- jeigu Jums yra **ūminė aktyvios eigos infekcija arba aktyvios eigos lėtinė infekcija**, pavyzdžiui, hepatitas ar tuberkuliozė;
- jeigu sergate **aktyvios eigos vėžiu**;
- jeigu Jums yra **sunkių kepenų veiklos sutrikimų**;
- **jei per pastaruosius 6 mėnesius Jūs patyrėte širdies smūgį, krūtinės anginą, insultą arba insulto požymių ar tam tikro tipo širdies nepakankamumo atvejų;**
- jeigu yra tam tikro tipo **nereguliarus ar sutrikęs širdies ritmas** (aritmija), įskaitant pacientus, kuriems, prieš pradedant vartoti Fingolimod Accord, elektrokardiograma (EKG) rodo pailgėjusį QT intervalą;
- **jeigu vartojate arba neseniai vartojote vaistų nuo neritmiško širdies susitraukimų dažnio**, pavyzdžiui, chinidino, dizopiramido, amjodarono ar sotalolio;
- jeigu esate **nėščia** arba **esate vaisinga moteris ir nenaudojate veiksmingų kontracepcijos priemonių**;
- **jeigu yra alergija** fingolimodui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei šie atvejai Jums tinka ar dėl to nesate tikri, **prieš vartodami Fingolimod Accord pasitarkite su gydytoju**.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**
Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Fingolimod Accord:
- **jeigu Jums yra sunkių kvėpavimo sutrikimų miego metu (sunki miego apnėja);**
- **jeigu Jums kas nors yra sakęs, kad pakitusi Jūsų elektrokardiograma;**
- **jeigu Jums yra sumažėjusio širdies susitraukimų dažnio simptomų (pvz., svaigulys, pykinimas ar širdies plakimo pojūtis);**
- **jeigu vartojate arba neseniai vartojote širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistų** (pavyzdžiui, beta adrenoblokatorių, verapamilio, diltiazemo ar ivabradino, digoksino, cholinesterazę slopinančių vaistų ar pilokarpino);
- **jeigu Jums anksčiau buvo staigių sąmonės netekimo epizodų ar alpimų (sinkopių)**;
- **jeigu Jūs planuojate skiepytis**;
- **jeigu anksčiau nesirgote vėjaraupiais**;
- **jeigu Jums yra arba anksčiau buvo regos sutrikimų** arba kitokių nugarinėje akies dalyje esančios centrinės regos srities (tinklainės geltonosios dėmės) patinimo požymių (geltonosios dėmės edema vadinama būklė, žr. toliau), akies uždegimas ar infekcija (uveitas), **arba jeigu sergate diabetu** (kuris gali sukelti akių sutrikimų);
- **jeigu Jums yra kepenų sutrikimas**;
- jeigu Jums yra **padidėjęs kraujospūdis, kuris sunkiai kontroliuojamas vartojant vaistų**;
- jeigu Jums yra **sunkių plaučių sutrikimų** arba rūkančiojo kosulys.

Jeigu bet kuri iš šių būklių Jums tinka ar dėl to nesate tikri, **prieš pradėdami vartoti Fingolimod Accord pasakykite gydytojui**.

<u>Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija) ir nereguliarus širdies susitraukimų ritmas</u>
Gydymo pradžioje arba pradedant vartoti pirmąją 0,5 mg dozę po to, kai gydymas Jums buvo pakeistas iš 0,25 mg paros dozės, Fingolimod Accord sumažina širdies susitraukimų dažnį. Dėl to Jūs galite jausti galvos svaigimą ar nuovargį, galite jausti širdies plakimą arba gali sumažėti Jūsų kraujospūdis. **Jeigu toks poveikis yra sunkus, pasakykite gydytojui, kadangi Jums nedelsiant gali reikėti skirti gydymą.** Fingolimod Accord taip pat gali sukelti nereguliarų širdies susitraukimų ritmą, ypatingai po pirmosios vaisto dozės vartojimo. Nereguliarus širdies susitraukimų ritmas paprastai tampa normaliu greičiau nei per vieną dieną. Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis paprastai tampa

normaliu per vieną mėnesį. Šiuo laikotarpiu paprastai nesitikima kliniškai reikšmingų širdies susitraukimų dažnio pokyčių.
Gydytojas paprašys Jūsų likti jo kabinete ar gydymo įstaigoje mažiausiai 6 valandoms po pirmosios Fingolimod Accord dozės vartojimo arba pradėjus vartoti pirmąją 0,5 mg dozę po to, kai gydymas Jums buvo pakeistas iš 0,25 mg paros dozės, ir kas valandą matuos Jūsų pulso dažnį bei kraujospūdį, kad vaisto vartojimo pradžioje pasireiškus šalutinių reiškinių, Jums galima būtų skirti tinkamų medicininių priemonių. Prieš pirmosios Fingolimod Accord dozės vartojimą ir praėjus 6 valandų trukmės stebėjimo laikotarpiui Jums turėtų būti užregistruota elektrokardiograma. Šiuo laikotarpiu gydytojas gali nuolat registruoti Jūsų elektrokardiogramą. Jeigu po 6 valandų trukmės stebėjimo laikotarpio Jums bus nustatytas labai sumažėjęs ar mažėjantis širdies susitraukimų dažnis arba jeigu Jūsų elektrokardiogramoje bus nustatyta pakitimų, gali reikėti toliau stebėti Jūsų būklę (dar bent 2 valandas ir galimai per naktį), kol šie pakitimai visiškai išnyks. To paties gali būti prašoma, jeigu vėl pradėsite vartoti Fingolimod Accord po pertraukos, priklausomai nuo to, kokios trukmės buvo gydymo pertrauka ir kaip ilgai vartojote Fingolimod Accord iki šios pertraukos.

Jeigu Jums yra nereguliarus ar sutrikęs širdies susitraukimų ritmas, jeigu Jūsų elektrokardiogramoje nustatyta pakitimų arba Jums yra padidėjęs pavojus pasireikšti šiems sutrikimams ar pakitimams, taip pat jeigu anksčiau sirgote širdies liga ar širdies nepakankamumu, gydymas Fingolimod Accord gali būti Jums netinkamas.

Jeigu Jums anksčiau buvo staigių sąmonės netekimo epizodų ar sumažėjusio širdies susitraukimų dažnio atvejų, gydymas Fingolimod Accord gali būti Jums netinkamas. Jus ištirs kardiologas (širdies ligų specialistas), kuris patars, kaip reikia pradėti vartoti Fingolimod Accord, taip pat patars dėl Jūsų būklės stebėjimo per naktį.

Jeigu vartojate vaistų, kurie gali mažinti Jūsų širdies susitraukimų dažnį, gydymas Fingolimod Accord gali būti Jums netinkamas. Jums reikės pasikonsultuoti su kardiologu, kuris pasakys, ar Jums galima vartoti kitų širdies susitraukimų dažnio nemažinančių vaistų, kad būtų galima skirti gydymą Fingolimod Accord. Jeigu kitų kartu vartojamų vaistų pakeisti negalima, kardiologas patars, kaip reikia pradėti vartoti Fingolimod Accord, taip pat patars dėl Jūsų būklės stebėjimo per naktį.

Jeigu anksčiau nesirgote vėjaraupiais
Jeigu anksčiau nesirgote vėjaraupiais, Jūsų gydytojas patikrins Jūsų atsparumą šią ligą sukeliančiam virusui (*varicella zoster* virusui). Jeigu nesate apsaugotas nuo šio viruso sukeliamos infekcijos, prieš pradedant vartoti Fingolimod Accord Jums gali reikėti skiepytis. Jei taip ir bus, gydytojas atidės Fingolimod Accord vartojimo pradžią, kol praeis vienas mėnuo nuo viso skiepijimo kurso pabaigos.

Infekcijos
Fingolimod Accord mažina baltųjų kraujo ląstelių skaičių (ypatingai limfocitų skaičių). Baltosios kraujo ląstelės kovoja su infekcija. Fingolimod Accord vartojimo metu (ir dar iki 2 mėnesių po vaisto vartojimo pabaigos) Jūs galite lengviau užsikrėsti infekcijomis. Bet kuri infekcinė liga, kuria jau sergate, gali pablogėti. Gali pasireikšti sunkios ir gyvybei pavojingos infekcijos. Jeigu manote, kad sergate infekcine liga, jeigu karščiuojate, jaučiatės taip, tarsi sirgtumėte gripu, Jums yra juostinė pūslelinė ar skauda galvą su lydinčiu sprando sąstingiu, atsirado jautrumas šviesai, pykinimas, išbėrimas ir (ar) sumišimas arba traukuliai (priepuoliai) (tai gali būti meningito ir (ar) encefalito simptomai, sukelti grybelinės ar *Herpes* viruso infekcijos), iš karto kreipkitės į savo gydytoją, nes tai gali būti rimta ir pavojinga gyvybei.

Fingolimod Accord vartojusiems pacientams nustatyta žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukeltos infekcijos, įskaitant papilomos, displazijų, karpų ir su ŽPV susijusio vėžio, atvejų. Gydytojas apsvarstys, ar Jus reikia paskiepyti nuo ŽPV prieš pradedant gydymą Fingolimod Accord. Jeigu esate moteris, gydytojas taip pat rekomenduos pasitikrinti dėl ŽPV sukeliamų ligų.

PDL
PDL yra retas smegenų sutrikimas, kurį sukelia infekcija, galinti sukelti sunkią negalią arba mirtį. Prieš pradedant gydymą ir gydymo metu gydytojas Jums paskirs magnetinio rezonanso tomografiją (MRT), kad galėtų stebėti PDL pasireiškimo riziką.

Jei manote, kad Jūsų IS eiga pasunkėjo arba jei atsirado naujų simptomų, pavyzdžiui, nuotaikos ar elgesio pokyčiai, naujai atsiradęs arba stiprėjantis vienos kūno pusės silpnumas, regėjimo pokyčiai, sumišimas, atminties sutrikimai arba kalbos ir bendravimo sunkumai, kaip galima greičiau praneškite apie tai gydytojui. Tai gali būti PDL simptomai. Taip pat pasikalbėkite su savo partneriu arba globėjais apie Jūsų gydymą. Gali atsirasti simptomų, kuriuos gali būti sudėtinga pastebėti patiems.

Jei išsivysto PDL, ją galima gydyti, o gydymas Fingolimod Accord bus nutrauktas. Kai kuriems žmonėms pasireiškia uždegiminė reakcija, kai Fingolimod Accord pašalinamas iš organizmo. Ši reakcija (žinoma kaip imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas arba IRIS) gali pabloginti Jūsų būklę, įskaitant galvos smegenų funkcijos pablogėjimą.

Tinklainės geltonosios dėmės edema
Jeigu Jums yra arba anksčiau buvo regos sutrikimų arba kitokių nugarinėje akies dalyje esančios centrinės regos srities (tinklainės geltonosios dėmės) patinimo požymių, akies uždegimas ar infekcija (uveitas), arba diabetas, prieš pradedant vartoti Fingolimod Accord Jūsų gydytojas gali paskirti Jums atlikti akių tyrimą.

Jūsų gydytojas gali paskirti Jums atlikti akių tyrimą praėjus 3-4 mėnesiams nuo Fingolimod Accord vartojimo pradžios.

Geltonoji dėmė yra nedidelė nugarinėje akies dalyje esanti tinklainės sritis, kuri leidžia aiškiai ir ryškiai matyti objektų formas, spalvas bei detales. Fingolimod Accord vartojimas gali sukelti geltonosios dėmės patinimą, t. y. geltonosios dėmės edema vadinamą būklę. Šis patinimas paprastai pasireiškia per pirmuosius keturis Fingolimod Accord vartojimo mėnesius.

Tikimybė išsivystyti geltonosios dėmės edemai didesnė, jeigu sergate **diabetu** arba anksčiau sirgote akies uždegimu, vadinamu uveitu. Šiais atvejais Jūsų gydytojas gali paskirti Jums reguliariai atlikti akių tyrimą, kad būtų nustatyta geltonosios dėmės edema.

Jeigu anksčiau Jums yra buvusi geltonosios dėmės edema, pasakykite apie tai gydytojui prieš vėl pradėdami vartoti Fingolimod Accord.

Geltonosios dėmės edema gali sukelti kai kuriuos tokius pat regos sutrikimo simptomus, kaip ir IS ataka (regos nervo neuritas). Be to, iš pradžių gali nebūti jokių simptomų. Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu pasireikštų bet kokių regos pokyčių. Jūsų gydytojas gali paskirti Jums atlikti akių tyrimą, ypatingai tuomet, jeigu:
- Jūsų regėjimo lauko centre yra neryškus matymas arba matote šešėlius;
- Jūsų regėjimo lauko centre atsiranda juoda dėmė;
- Jums sutrinka gebėjimas matyti spalvas ar smulkias detales.

Kepenų funkcijos tyrimai
Jums negalima vartoti Fingolimod Accord, jeigu Jums yra sunkus kepenų sutrikimas. Fingolimod Accord vartojimas gali pažeisti Jūsų kepenų funkciją. Tikriausiai Jūs nepajusite jokių požymių, tačiau **nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu pastebėsite odos ar akių baltymų pageltimą, nenormaliai tamsų šlapimą (rudos spalvos), skausmą dešinėje skrandžio srityje (pilvo srityje), nuovargį, sumažėjusį, nei įprastai alkio jausmą arba pasireikš nepaaiškinamas pykinimas ir vėmimas.

Jeigu bet kurių iš išvardytų simptomų pasireikštų pradėjus vartoti Fingolimod Accord, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Prieš gydymą, gydymo metu ir po jo Jūsų gydytojas skirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų Jūsų kepenų funkciją. Jeigu tyrimo rezultatai parodys, kad Jūsų kepenų veikla sutrikusi, Jums gali reikėti nutraukti Fingolimod Accord vartojimą.

Padidėjęs kraujospūdis
Kadangi Fingolimod Accord nedaug didina kraujospūdį, Jūsų gydytojas gali reguliariai tikrinti Jūsų kraujospūdį.

Plaučių sutrikimai
Fingolimod Accord nežymiai įtakoja plaučių veiklą. Sunkiomis plaučių ligomis sergantiems pacientams ar tiems, kuriems yra rūkančiojo kosulys, gali būti didesnė tikimybė pasireikšti šalutiniam poveikiui.

Kraujo ląstelių skaičius
Palankus gydymosi Fingolimod Accord poveikis yra sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius Jūsų kraujyje. Šis skaičius paprastai vėl tampa normaliu per 2 mėnesius nuo vaisto vartojimo pabaigos. Jeigu Jums reikia atlikti kokius nors kraujo tyrimus, pasakykite gydytojui, kad vartojate Fingolimod Accord. Priešingu atveju gydytojui gali būti neįmanoma suprasti tyrimo rezultatų, o tam tikriems kraujo tyrimams atlikti gydytojui gali reikėti paimti daugiau kraujo nei įprastai.

Prieš Jums pradedant vartoti Fingolimod Accord, Jūsų gydytojas patikrins, ar Jūsų kraujyje yra pakankamas baltųjų kraujo ląstelių skaičius, taip pat gali reguliariai skirti atlikti šiuos tyrimus. Jeigu Jūsų kraujyje nėra pakankamai baltųjų kraujo ląstelių, Jums gali reikėti nutraukti Fingolimod Accord vartojimą.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)
Išsėtine skleroze sergantiems ir Fingolimod Accord vartojusiems pacientams pastebėta retų užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (UGES) vadinamos būklės pasireiškimo atvejų. Simptomai gali būti tokie: staiga prasidėjęs stiprus galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir pakitusi rega. Jeigu Fingolimod Accord vartojimo metu Jums pasireikštų bet kurių iš šių simptomų, iš karto apie tai pasakykite gydytojui, nes tai gali būti rimta.

Vėžys
Gauta pranešimų apie odos vėžio atvejus ligoniams, sergantiems IS ir gydytiems Fingolimod Accord. Iš karto pasitarkite su gydytoju, jei pastebėjote kokių nors odos mazgelių (pavyzdžiui, blizgių perlamutrinių mazgelių), dėmių ar atvirų opų, kurie negyja kelias savaites. Odos vėžio simptomai gali pasireikšti nenormaliu augimu ar odos audinių pokyčiais (pvz., pakitusiais apgamais), laikui bėgant gali pakisti spalva, forma ar dydis. Prieš pradedant vartoti Fingolimod Accord, būtina atlikti odos tyrimą, siekiant nustatyti, ar Jūs neturite kokių nors odos mazgelių. Fingolimod Accord gydymo metu gydytojas taip pat atliks reguliarius odos patikrinimus. Jei atsirado odos problemų, gydytojas gali Jus nusiųsti dermatologo konsultacijai, kuris nuspręs ar Jums būtina tikrintis reguliariai.

IS sergantiems ir Fingolimod Accord vartojusiems pacientams buvo nustatyta tam tikro limfinės sistemos vėžio (limfomos) atvejų.

Saulės poveikis ir apsauga nuo saulės
Fingolimodas silpnina Jūsų imuninę sistemą. Tai didina riziką susirgti vėžiu, ypač odos vėžiu. Turite vengti saulės ir UV spindulių:
- dėvėti tinkamus apsauginius drabužius;
- reguliariai naudoti priemones nuo saulės nudegimo su didele apsauga nuo UV spindulių.

Neįprasti galvos smegenų pakitimai, susiję su IS paūmėjimu
Fingolimod Accord vartojantiems pacientams retai pasireiškė didelių galvos smegenų pažaidų, susijusių su IS paūmėjimu. Pasireiškus sunkiems ligos paūmėjimo atvejams, gydytojas apsvarstys būtinybę paskirti MRT tyrimą ir įvertinęs būklę nuspręs, ar reikia nutraukti Fingolimod Accord vartojimą.

Ankstesnio gydymo pakeitimas į gydymą Fingolimod Accord
Gydytojas gali pakeisti Jūsų gydymą beta-interferonu, glatiramero acetatu ar dimetilfumaratu į gydymą Fingolimod Accord iškart, jeigu nėra jokių anksčiau vartoto vaisto sukeltų sutrikimų požymių. Siekdamas atmesti šių sutrikimų galimybę, gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą.

Nutraukus natalizumabo vartojimą, Jums gali tekti palaukti 2-3 mėnesius iki Fingolimod Accord vartojimo pradžios. Norėdamas pakeisti gydymą teriflunomidu į gydymą Fingolimod Accord, gydytojas gali Jums patarti palaukti tam tikrą laikotarpį arba paskirti pagreitintos eliminacijos procedūrą. Jeigu Jums anksčiau buvo skiriamas gydymas alemtuzumabu, būtina išsamiai ištirti Jūsų būklę ir pasitarti su gydytoju prieš nusprendžiant, ar gydymas Fingolimod Accord Jums tinka.

Vaisingoms moterims
Nėštumo metu vartojamas Fingolimod Accord gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš paskirdamas gydymą Fingolimod Accord gydytojas paaiškins apie Jums kylančią riziką bei paprašys atlikti nėštumo testą, kad galėtų įsitikinti, jog nesate nėščia. Gydytojas Jums duos kortelę, kurioje bus pateikiami paaiškinimai, kodėl gydymosi Fingolimod Accord metu neturėtumėte pastoti. Kortelėje taip pat bus pateikiama informacija apie tai, ką turėtumėte daryti, kad Fingolimod Accord vartojimo metu apsisaugotumėte nuo pastojimo. Gydymosi metu ir dar 2 mėnesius po gydymo pabaigos privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. skyrelį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

IS paūmėjimas nutraukus gydymą Fingolimod Accord
Nenutraukite Fingolimod Accord vartojimo ir nekeiskite Jums paskirtos dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu manote, kad nutraukus Fingolimod Accord vartojimą Jūsų patiriami IS simptomai pablogėjo. Tai gali lemti sunkius padarinius (žr. skyrelį „Nustojus vartoti Fingolimod Accord“ 3 skyriuje, o taip pat 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

**Senyviems pacientams**
Fingolimod Accord vartojimo patirties senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų) yra nedaug. Jeigu tai susiję su Jumis, pasitarkite su gydytoju.

**Vaikams ir paaugliams**

Fingolimod Accord nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 10 metų vaikams, kadangi vaisto poveikis nebuvo tirtas šios amžiaus grupės IS sergantiems pacientams.

Anksčiau nurodyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi vaikams ir paaugliams. Toliau nurodyta informacija ypatingai svarbi vaikams ir paaugliams bei jų globėjams:
- prieš pradėdamas skirti Fingolimod Accord, gydytojas įvertins Jums skirtų skiepų pobūdį. Jeigu nebuvote paskiepyti tam tikromis vakcinomis, gali reikėti jomis pasiskiepyti prieš pradedant gydymą Fingolimod Accord;
- po pirmosios Fingolimod Accord dozės vartojimo arba po to, kai gydymas Jums bus pakeistas iš 0,25 mg dozės į 0,5 mg paros dozę, gydytojas stebės Jūsų širdies susitraukimų dažnį bei ritmą (žr. anksčiau poskyrį „Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija) ir nereguliarus širdies susitraukimų ritmas“);
- pasakykite gydytojui, jeigu prieš pradedant vartoti Fingolimod Accord arba gydymo metu Jums pasireiškia traukulių ar priepuolių;
- pasakykite gydytojui, jeigu kenčiate nuo depresijos ar nerimo arba jeigu vartojant Fingolimod Accord Jums pasireikštų prislėgta nuotaika ar nerimas. Tokiu atveju gali reikėti atidžiaus stebėti jūsų būklę.

**Kiti vaistai ir Fingolimod Accord**
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurių toliau išvardytų vaistų:
- **imuninę sistemą slopinančių ar moduliuojančių vaistų**, įskaitant **kitų IS gydyti skiriamų vaistų**, pavyzdžiui, beta interferono, glatiramero acetato, natalizumabo, mitoksantrono, teriflunomido, dimetilfumarato ar alemtuzumabo. Jums negalima vartoti Fingolimod Accord kartu su šiais vaistais, kadangi tai gali sustiprinti poveikį imuninei sistemai (taip pat žr. skyrelį „Fingolimod Accord vartoti negalima“);
- **kortikosteroidų,** kadangi gali pasireikšti papildomas poveikis imuninei sistemai;

- **vakcinų**; jeigu Jums reikia skiepytis, pirmiausia pasitarkite su gydytoju. Fingolimod Accord vartojimo metu ir dar bent 2 mėnesius po to Jums negalima vartoti tam tikro tipo vakcinų (gyvų susilpnintų vakcinų), kadangi jos pačios gali sukelti tas infekcijas, nuo kurių vakcinos turėtų apsaugoti. Šiuo laikotarpiu vartojamos kitos vakcinos gali nebūti tokios veiksmingos, kaip įprastai;
- **širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistų** (pavyzdžiui, beta adrenoblokatorių, tokių kaip atenololis). Fingolimod Accord vartojimas kartu su šiais vaistais gali sustiprinti poveikį širdies susitraukimų dažniui pirmomis Fingolimod Accord vartojimo dienomis;
- **nereguliariam širdies susitraukimų ritmui gydyti skirtų vaistų**, pavyzdžiui, chinidino, dizopiramido, amjodarono ar sotalolio. Jeigu Jūs vartojate šių vaistų, Jums negalima vartoti Fingolimod Accord, kadangi tai gali sustiprinti poveikį nereguliariam širdies susitraukimų ritmui (taip pat žr. poskyrį „Fingolimod Accord vartoti negalima“);
- **kitų vaistų**:
  - proteazių inhibitorių, vaistų nuo infekcijų, tokių kaip ketokonazolo, azolo grupės priešgrybelinių vaistų, klaritromicino ar telitromicino;
  - karbamazepino, rifampicino, fenobarbitalio, fenitoino, efavirenzo ar jonažolės preparatų (galima sumažėjusio Fingolimod Accord veiksmingumo rizika).

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas
Draudžiama vartoti Fingolimod Accord nėštumo metu, jeigu ketinate pastoti arba jeigu esate vaisinga moteris ir nenaudojate veiksmingos kontracepcijos. Fingolimod Accord vartojimas nėštumo metu kelia žalingo poveikio riziką negimusiam kūdikiui. Kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo Fingolimod Accord, nustatytas apsigimimų dažnis yra maždaug 2 kartus didesnis nei bendrojoje populiacijoje pastebimas apsigimimų dažnis (bendrojoje populiacijoje šis dažnis yra apie 2-3 %). Dažniausiai nustatyti apsigimimai yra širdies, inkstų bei raumenų ir skeleto apsigimimai.

Todėl jeigu esate vaisinga moteris:
- prieš pradedant vartoti Fingolimod Accord, gydytojas Jus informuos apie gydymo keliamą riziką negimusiam kūdikiui ir Jūsų paprašys atlikti nėštumo testą, kad įsitikintų, jog nesate nėščia;

bei
- Fingolimod Accord vartojimo metu ir dar du mėnesius po vaisto vartojimo pabaigos privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, kad apsisaugotumėte nuo pastojimo. Pasitarkite su gydytoju dėl patikimos kontracepcijos metodų.

Gydytojas Jums duos kortelę, kurioje bus pateikiami paaiškinimai, kodėl Fingolimod Accord vartojimo metu neturėtumėte pastoti.

**Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu pastotumėte Fingolimod Accord vartojimo metu.**
Gydytojas nuspręs Jums nutraukti gydymą (žr. skyrelį „Nustojus vartoti Fingolimod Accord“ 3 skyriuje, o taip pat 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jums bus atlikti specialūs prenatalinio kūdikio stebėjimo tyrimai.

Žindymo laikotarpis

**Fingolimod Accord vartojimo metu žindyti negalima**. Fingolimod Accord gali patekti į žindyvės pieną, tokiu atveju yra sunkių šalutinių reiškinių kūdikiui pasireiškimo pavojus.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**
Jūsų gydytojas pasakys, ar dėl Jūsų ligos galite saugiai vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus. Nesitikima, kad Fingolimod Accord vartojimas įtakotų Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Tačiau gydymo pradžioje Jums reikės likti gydytojo kabinete ar gydymo įstaigoje 6 valandoms po pirmosios Fingolimod Accord dozės vartojimo. Šiuo laikotarpiu ir galimai vėliau Jūsų gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus gali būti sutrikęs.

## 3. Kaip vartoti Fingolimod Accord

Gydymą Fingolimod Accord skirs ir prižiūrės išsėtinės sklerozės gydymo srityje patirties turintis gydytojas.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė yra:

**Suaugusiesiems:**
**Vaisto dozė yra po vieną 0,5 mg kapsulę per parą.**

**Vaikams ir paaugliams (10 metų amžiaus ir vyresniems):**
**Vaisto dozė priklauso nuo kūno svorio:**

- *vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris yra 40 kg ar mažesnis*: po vieną 0,25 mg kapsulę per parą;
- *vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 40 kg*: po vieną 0,5 mg kapsulę per parą.

Vaikams ir paaugliams, kurie pradeda vartoti po vieną 0,25 mg kapsulę per parą ir kuriems vėliau kūno svoris stabiliai viršija 40 kg, gydytojas nurodys pakeisti gydymą į po vieną 0,5 mg kapsulę per parą. Šiuo atveju rekomenduojama pakartotinai laikytis būklės stebėjimo rekomendacijų, kaip ir po pirmosios dozės vartojimo.

Tiekiamos tik 0,5 mg dozės Fingolimod Accord kietosios kapsulės, kurios nėra tinkamos vartoti vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris yra 40 kg ar mažiau.
Yra kitų 0,25 mg dozės vaistų, kurių sudėtyje yra fingolimodo.
Kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės.

Fingolimod Accord skirtas vartoti per burną.

Fingolimod Accord vartokite kartą per parą užgerdami stikline vandens. Fingolimod Accord kapsules visada nurykite nepažeistas, jų negalima atidaryti. Fingolimod Accord galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Fingolimod Accord vartokite kasdien tuo pačiu metu, tai padės Jums prisiminti, kada reikia vaistą vartoti.

Jeigu turite klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti Fingolimod Accord, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

**Ką daryti pavartojus per didelę Fingolimod Accord dozę?**
Jeigu pavartojote per didelę Fingolimod Accord dozę, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

**Pamiršus pavartoti Fingolimod Accord**
Jeigu vartojote Fingolimod Accord trumpiau kaip 1 mėnesį ir pamiršote pavartoti 1 dozę visą dieną, prieš vartodami kitą dozę paskambinkite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti Jūsų būklę, kai vartosite kitą vaisto dozę.

Jeigu vartojote Fingolimod Accord mažiausiai 1 mėnesį ir pamiršote vartoti vaisto daugiau kaip 2 savaites, prieš vartodami kitą dozę paskambinkite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti Jūsų

būklę, kai vartosite kitą vaisto dozę. Tačiau tais atvejais, jeigu pamiršote vartoti vaisto mažiau kaip 2 savaites, kitą dozę galite vartoti įprastu laiku.

Niekada nevartokite dvigubos dozės norėdami kompensuoti praleistą dozę.

**Nustojus vartoti Fingolimod Accord**
Nenutraukite Fingolimod Accord vartojimo ir nekeiskite vaisto dozės, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Nutraukus vaisto vartojimą, Fingolimod Accord išliks Jūsų organizme dar iki 2 mėnesių. Jūsų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (limfocitų skaičius) šiuo laikotarpiu taip pat gali išlikti sumažėjęs ir vis dar gali pasireikšti šiame lapelyje aprašytas šalutinis poveikis. Nutraukus Fingolimod Accord vartojimą, Jums gali tekti palaukti 6-8 savaites iki naujų vaistų IS gydyti vartojimo pradžios.

Jeigu Jums reikia vėl pradėti vartoti Fingolimod Accord po didesnės kaip 2 savaičių pertraukos, kai gydymas buvo nutrauktas, vaisto poveikis širdies susitraukimų dažniui, kuris paprastai stebimas pirmą kartą pradėjus vartoti vaisto, gali vėl atsinaujinti. Todėl atnaujinant gydymą reikės vėl stebėti Jūsų būklę gydytojo kabinete ar gydymo įstaigoje. Nepradėkite vėl vartoti Fingolimod Accord prieš tai nepasitarę su gydytoju po to, kai nevartojote vaisto ilgiau kaip dvi savaites.

Nustojus vartoti Fingolimod Accord, gydytojas nuspręs, ar reikia ir kaip reikia Jus stebėti. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu manote, kad nutraukus Fingolimod Accord vartojimą Jūsų patiriami IS simptomai pablogėjo. Tai gali lemti sunkius padarinius.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## 4. Galima šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs arba gali tapti sunkiais
**Dažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)
- kosėjimas su skrepliais, diskomforto pojūtis krūtinės ląstoje, karščiavimas (plaučių sutrikimų požymiai);
- *Herpes* viruso sukelta infekcija (juosiančioji pūslelinė arba *herpes zoster*) su tokiais simptomais kaip pūslių susidarymas odoje, odos deginimo jausmas, niežulys ar skausmas, paprastai pasireiškiančiais viršutinėje kūno dalyje ar veide. Kiti simptomai gali būti ankstyvose infekcijos stadijose pasireiškiantis karščiavimas ir silpnumas, vėliau pasireiškiantys jutimų sutrikimas, niežulys arba raudonų dėmių susidarymas bei stiprus skausmas;
- sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija), nereguliarus širdies susitraukimų ritmas;
- odos vėžio tipas, vadinamas pamatinių ląstelių karcinoma (PLK), kuris dažnai atrodo kaip perlinis mazgelis, nors jis gali būti ir kitokių formų;
- žinoma, kad IS sergantiems pacientams gali dažniau pasireikšti depresija ir nerimas, o šių sutrikimų taip pat buvo nustatyta Fingolimod Accord vartojusiems vaikams;
- sumažėjęs kūno svoris.

**Nedažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)
- plaučių uždegimas su tokiais simptomais kaip karščiavimas, kosulys, apsunkintas kvėpavimas;
- tinklainės geltonosios dėmės edema (nugarinėje akies dalyje esančios tinklainės centrinės regos srities patinimas) su tokiais simptomais kaip regėjimo lauko centre matomi šešėliai ar juoda dėmė, neryškus matymas, sutrikęs gebėjimas matyti spalvas ar smulkias detales;
- sumažėjęs trombocitų skaičius, kuris padidina riziką atsirasti kraujavimui ar mėlynėms;
- piktybinė melanoma (odos vėžio tipas, kuris paprastai išsivysto iš pakitusio apgamo). Galimi melanomos požymiai yra apgamai, kurie laikui bėgant gali keisti dydį, formą, iškilumą ar spalvą, arba naujų apgamų atsiradimas. Apgamai gali niežėti, kraujuoti ar opėti;
- traukuliai ar priepuoliai (jų dažniau pasireiškia vaikams ir paaugliams nei suaugusiesiems).

**Retas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 1 000)
- grįžtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromu (GUES) vadinama būklė; jos požymiais gali būti staiga prasidėjęs stiprus galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir (arba) sutrikęs regėjimas;
- limfoma (vėžio rūšis, kuri veikia limfinę sistemą);
- plokščiųjų ląstelių karcinoma: odos vėžio tipas, kuris gali būti kaip tvirtas raudonas mazgelis, žaizda su šašu, ar nauja žaizda ant esamos žaizdos.

**Labai retas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000)
- elektrokardiogramos anomalija (T bangos inversija);
- navikas, kurį sąlygoja 8 tipo žmogaus *Herpes* (pūslelinės) virusas (Kapoši sarkoma).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
- alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimo ar niežulio simptomus, lūpų, liežuvio ar veido dilgėlinę, kurios dažniausiai tikėtinos pirmą Fingolimod Accord gydymo dieną;kepenų ligos požymiai (įskaitant kepenų nepakankamumą), tokie, kaip odos ar akių baltymų pageltimas (gelta), pykinimas ar vėmimas, skausmas dešinėje skrandžio srityje (pilvo srityje), patamsėjęs šlapimas (rudos spalvos), sumažėjęs, nei įprastai alkio jausmas, nuovargis ir nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai. Labai nedaugeliu atvejų dėl kepenų nepakankamumo gali tekti atlikti kepenų transplantaciją;
- retos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančiąja daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL) rizika. PDL simptomai gali būti panašūs į IS paūmėjimą. Simptomai gali būti tokie, kurių pats galite nesuvokti, pavyzdžiui nuotaikos ar elgesio pasikeitimai, atminties praradimai, kalbos ir bendravimo sutrikimai, kuriuos turi ištirti Jūsų gydytojas, kad atmestų PDL diagnozę. Todėl, jei manote, kad IS eiga pasunkėjo arba jei Jūs ar Jūsų artimieji pastebėjote bet kokius naujus ar neįprastus simptomus, labai svarbu kaip galima greičiau pranešti apie tai gydytojui;
  - uždegiminis sutrikimas nutraukus gydymą Fingolimod Accord (žinomas kaip imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas arba IRIS);
- kriptokokų sukeltos infekcijos (grybelinės infekcijos rūšis), įskaitant kriptokokų sukelto meningito simptomus, tokius kaip galvos skausmas su lydinčiu sprando sąstingiu, jautrumas šviesai, pykinimas ir (arba) sumišimas;
- Merkel ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis). Galimi Merkel ląstelių karcinomos požymiai yra kūno spalvos arba melsvai raudoni, neskausmingi mazgeliai, atsirandantys dažnai ant veido, galvos ar kaklo. Merkel ląstelių karcinoma taip pat gali būti kaip tvirtas neskausmingas mazgas ar masė. Ilgalaikis saulės poveikis ir nusilpusi imuninė sistema gali turėti įtakos Merkel ląstelių karcinomos atsiradimo rizikai;
- nutraukus Fingolimod Accord vartojimą, IS simptomai gali atsinaujinti arba gali tapti sunkesniais nei buvo iki pradedant gydymą ar vaisto vartojimo metu;
- autoimuninė anemijos (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių kiekio) forma, kai suardomos raudonosios kraujo ląstelės (autoimuninė hemolizinė anemija).

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš nurodytų reiškinių, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.

<u>Kiti šalutiniai reiškiniai</u>
**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)
- Gripo viruso sukelta infekcija su tokiais simptomais kaip nuovargis, šaltkrėtis, gerklės skausmas, sąnarių ir raumenų skausmas, karščiavimas
- Spaudimo ar skausmo pojūtis skruostuose ir kaktoje (sinusitas)
- Galvos skausmas
- Viduriavimas
- Nugaros skausmas
- Padidėjusį kepenų fermentų kiekį kraujyje rodantys tyrimų rezultatai
- Kosulys

**Dažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)
- Odos grybelinė infekcija (įvairiaspalvė dedervinė)
- Galvos svaigimas
- Stiprus galvos skausmas, dažnai kartu su pykinimu, vėmimu ir padidėjusiu jautrumu šviesai (migrena)
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų, leukocitų) skaičius
- Silpnumas
- Niežtintis, raudonos spalvos, deginančio pojūčio išbėrimas (egzema)
- Niežulys
- Padidėjęs riebalų (trigliceridų) kiekis kraujyje
- Plaukų slinkimas
- Dusulys
- Depresija
- Neryškus matymas (taip pat žr. informaciją apie tinklainės geltonosios dėmės edemą skyrelyje „Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs arba gali tapti sunkiais“)
- Hipertenzija (Fingolimod Accord vartojimas gali nedaug didinti kraujospūdį)
- Raumenų skausmas
- Sąnarių skausmas

**Nedažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)
- Sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičius
- Prislėgta nuotaika
- Pykinimas

**Retas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 1 000)
- Limfinės sistemos vėžys (limfoma)

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
- Periferinis patinimas

Jeigu bet kuris iš šių reiškinių taptų sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Fingolimod Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės folijos po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Nevartokite jokios vaisto pakuotės, kuri yra pažeista ar sugadinta.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**Fingolimod Accord sudėtis**
- Veiklioji medžiaga yra fingolimodas.
- Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg fingolimodo (hidrochlorido pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos yra:
  *kapsulės turinys*: pregelifikuotas krakmolas, magnio stearatas;
  *kapsulės apvalkalas*: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172);
  *užrašo rašalas*: šelakas (E904), propilenglikolis (E1520), kalio hidroksidas, juodasis geležies oksidas (E172).

**Fingolimod Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje**
Šviesiai geltonos spalvos nepermatoma / balta nepermatoma „3“ dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios dangtelio juodu rašalu įspausta „FO 0.5 mg“. Kapsulėje yra baltų ar beveik baltų miltelių. Kiekviena kapsulė yra maždaug 15,8 mm ilgio.

Fingolimod Accord tiekiamas:
PVC/PVDC/aliuminio lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 7, 28 arba 98 kietosios kapsulės.
PVC/PVDC/aliuminio perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 7 x 1, 28 x 1 arba 98 x 1 kietosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}**

**Kiti informacijos šaltiniai**
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.