

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fingolimod Accord 0,5 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje fingolimódium-chlorid, čo zodpovedá 0,5 mg fingolimodu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Jasnožltá nepriehľadná / biela nepriehľadná želatínová kapsula veľkosti „3“ s vytlačeným nápisom „FO 0.5 mg“ na vrchnej časti potlačenej čiernym atramentom, ktorá obsahuje biely až takmer biely prášok.

Každá kapsula je približne 15,8 mm dlhá.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fingolimod Accord je indikovaný ako monoterapia modifikujúca ochorenie pri vysoko aktívnej relaps-remitujúcej sclerosis multiplex u nasledujúcich skupín dospelých pacientov a pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších:

- Pacienti s vysoko aktívnym ochorením napriek podaniu úplného a primeraného cyklu aspoň jednej liečby modifikujúcej ochorenie (výnimky a informácie o dobách vyplavenia, pozri časti 4.4 a 5.1).
- alebo
- Pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relaps-remitujúcou sclerosis multiplex, definovanou 2 alebo viacerými invalidizujúcimi relapsami počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolínium sa zvyrazňujúcimi léziami na MRI mozgu alebo významným zvýšením počtu T2-lézií v porovnaní s predchádzajúcim nedávnym MRI.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár so skúsenosťami so sclerosis multiplex.

Dávkovanie

U dospelých je odporúčaná dávka lieku Fingolimod Accord jedna 0,5 mg kapsula užívaná perorálne raz denne:

U pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starších) závisí odporúčaná dávka od telesnej hmotnosti:

- Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg: jedna 0,25 mg kapsula užívaná perorálne raz denne.
- Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou > 40 kg: jedna 0,5 mg kapsula užívaná perorálne raz denne.

Pediatrickí pacienti, ktorí začnú liečbu 0,25 mg kapsulami a neskôr dosiahnu stabilnú telesnú hmotnosť vyššiu ako 40 kg, majú prejsť na užívanie 0,5 mg kapsúl.

Pri zmene dennej dávky z 0,25 mg na 0,5 mg sa odporúča zopakovať rovnaké sledovanie po prvej dávke ako pri začatí liečby.

Fingolimod Accord nie je dostupný v sile 0,25 mg. Použite iné lieky obsahujúce fingolimod v tejto sile, ktoré sú dostupné na trhu.

Rovnaké sledovanie po prvej dávke ako pri začatí liečby sa odporúča, keď sa podávanie preruší na:

- 1 deň alebo viac počas prvých 2 týždňov liečby.
- viac ako 7 dní počas 3. a 4. týždňa liečby.
- viac ako 2 týždne po jednom mesiaci liečby.

Ak prerušenie liečby trvá kratšie, ako sa uvádza vyššie, v liečbe sa má pokračovať nasledujúcou plánovanou dávkou (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny

Starší ľudia

Fingolimod Accord sa má používať opatrne u pacientov vo veku 65 rokov a starších pre nedostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Fingolimod sa neskúšal v pivotných štúdiách pri sclerosis multiplex u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe štúdií klinickej farmakológie nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Fingolimod Accord sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3). Hoci u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku, pri začatí liečby u týchto pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fingolimodu u detí vo veku menej ako 10 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Veľmi obmedzené údaje sú dostupné u detí vo veku 10–12 rokov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne podávanie.

Fingolimod Accord sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Kapsuly sa majú vždy prehĺtať celé, neotvorené.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Syndróm imunodeficiencie.
- Pacienti so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií, vrátane pacientov s oslabenou imunitou (vrátane tých, ktorí v súčasnosti dostávajú imunosupresívnu liečbu alebo ktorí majú imunitu oslabenú predchádzajúcou liečbou).
- Ťažké aktívne infekcie, aktívne chronické infekcie (hepatitída, tuberkulóza).
- Aktívne malignity.

- Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).
- Pacienti, ktorí mali v predchádzajúcich 6 mesiacoch infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris, mŕtvicu/prechodný ischemický záchvat, dekompenzované zlyhávanie srdca (ktoré si vyžaduje hospitalizáciu) alebo zlyhávanie srdca triedy III/IV podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association) (pozri časť 4.4).
- Pacienti so závažnými srdcovými arytmiami, ktoré si vyžadujú liečbu antiarytmickými liekmi triedy Ia alebo triedy III (pozri časť 4.4).
- Pacienti s druhým stupňom átrioventrikulárnej blokády typu Mobitz II alebo s tretím stupňom AV blokády alebo *sick-sinus* syndrómom, ak nemajú kardiostimulátor (pozri časť 4.4).
- Pacienti s východiskovým QTc intervalom ≥ 500 ms (pozri časť 4.4).
- Počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bradyarytmia

Začatie liečby spôsobuje prechodný pokles srdcovej frekvencie a môže sa spájať aj so spomalením átrioventrikulárneho prevodu, vrátane výskytu ojedinelých prípadov prechodnej kompletnej átrioventrikulárnej blokády, ktorá spontánne vymizla (pozri časti 4.8 a 5.1).

Po podaní prvej dávky dochádza k poklesu srdcovej frekvencie do jednej hodiny a pokles je maximálny do 6 hodín. Tento účinok po podaní dávky pretrváva počas nasledujúcich dní, hoci zvyčajne miernejší, a obvykle ustupuje počas ďalších týždňov. Pri pokračujúcom užívaní sa priemerná srdcová frekvencia vráti k východiskovým hodnotám do jedného mesiaca. Avšak jednotliví pacienti sa nemusia vrátiť k východiskovej srdcovej frekvencii do konca prvého mesiaca. Poruchy vedenia boli spravidla prechodné a asymptomatické. Obvykle nevyžadovali liečbu a vymizli v priebehu prvých 24 hodín liečby. V prípade potreby je možné pokles srdcovej frekvencie, vyvolaný fingolimodom, zvrátiť parenterálnym podaním atropínu alebo izoprenalínu.

Všetkým pacientom má byť nasnímaný elektrokardiogram a zmeraný krvný tlak pred prvým podaním lieku Fingolimod Accord a 6 hodín po ňom. Všetkých pacientov je potrebné sledovať počas 6 hodín pre prejavy a príznaky bradykardie s meraním srdcovej frekvencie a krvného tlaku každú hodinu. Počas 6-hodinovej pozorovacej doby sa odporúča kontinuálne monitorovanie EKG v reálnom čase.

Rovnaké bezpečnostné opatrenia ako pri prvej dávke sa odporúčajú, keď sa pacientom zmení denná dávka z 0,25 mg na 0,5 mg.

Ak sa po podaní dávky vyskytnú symptómy súvisiace s bradyarytmiou, majú sa urobiť patričné klinické opatrenia a sledovanie má pokračovať až do vymiznutia symptómov. Pokiaľ je počas sledovania po podaní prvej dávky potrebná u pacienta farmakologická intervencia, je potrebné zaistiť nočné sledovanie v zdravotníckom zariadení a sledovanie ako pri prvej dávke sa má zopakovať po druhej dávke lieku Fingolimod Accord.

Pokiaľ je hodnota srdcovej frekvencie najnižšia po 6 hodinách od podania lieku (čo môže naznačovať, že maximálny farmakodynamický účinok na srdce sa ešte neprejavil), sledovanie sa má predĺžiť aspoň o 2 hodiny a až do opätovného zvýšenia srdcovej frekvencie. Okrem toho, ak je po 6 hodinách hodnota srdcovej frekvencie <45 bpm u dospelých, <55 bpm u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, alebo <60 bpm u pediatrických pacientov vo veku od 10 do menej ako 12 rokov, alebo ak EKG vykazuje novovzniknutú átrioventrikulárnu blokádu druhého alebo vyššieho stupňa alebo ak vykazuje hodnotu QTc intervalu ≥ 500 msek, sledovanie sa má predĺžiť (aspoň cez noc), až pokiaľ sa nález neupraví. Výskyt átrioventrikulárnej blokády tretieho stupňa v ktoromkoľvek čase je tiež dôvodom na predĺžené sledovanie (aspoň cez noc).

Účinky na srdcovú frekvenciu a átrioventrikulárne vedenie sa môžu pri opätovnom podaní ť zopakovať v závislosti od toho, koľko trvá prerušenie podávania a koľko času uplynulo od začatia

liečby liekom Fingolimod Accord. Rovnaké sledovanie pri prvej dávke ako pri začatí liečby sa odporúča, keď sa podávanie preruší (pozri časť 4.2).

U dospelých pacientov liečených fingolimodom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady inverzie vlny T. V prípade inverzie vlny T sa má predpisujúci lekár uistiť, že nie sú prítomné žiadne súvisiace prejavy alebo príznaky ischémie myokardu. Pri podozrení na ischémiu myokardu sa odporúča konzultácia s kardiológom.

Z dôvodu rizika závažných porúch rytmu alebo závažnej bradykardie sa Fingolimod Accord nemá používať u pacientov so sinoatriálnym srdcovým blokom, anamnézou symptomatickej bradykardie, opakovanej synkopy alebo zastavenia srdca, alebo u pacientov s výrazným predĺžením QT (QTc > 470 ms [dospelé pacientky], QTc > 460 ms [pediatrické pacientky] alebo > 450 ms [dospelí a pediatrickí pacienti mužského pohlavia]), nekontrolovanou hypertenziou alebo závažným spánkovým apnoe (pozri aj časť 4.3). U týchto pacientov je možné zväziť liečbu liekom Fingolimod Accord, iba ak očakávaný prínos preváži možné riziká, a pred začatím liečby je potrebná konzultácia s kardiológom na stanovenie adekvátneho sledovania. Pri začatí liečby sa odporúča aspoň predĺžené sledovanie počas noci (pozri aj časť 4.5).

Fingolimod sa neskúšal u pacientov s arytmiami vyžadujúcimi liečbu antiarytmikami triedy Ia (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol). Antiarytmiká triedy Ia a triedy III sa u pacientov s bradykardiou dávali do súvislosti s prípadmi torsade de pointes (pozri časť 4.3).

Skúsenosti s používaním fingolimodu sú obmedzené u pacientov užívajúcich súčasne liečbu betablokátormi, blokátormi kalciového kanála, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu (ako napr. verapamil alebo diltiazem) alebo inými liečivami, ktoré môžu znižovať srdcovú frekvenciu (napr. ivabradín, digoxín, inhibítory cholinesterázy alebo pilokarpín). Keďže začatie liečby fingolimodom je spojené aj so spomalením srdcovej frekvencie (pozri časť 4.8, Bradyarytmia), súčasná liečba týmito liekmi počas začatia liečby môže byť spojená so závažnou bradykardiou a blokádu srdca. U pacientov súbežne liečených týmito liekmi liečba liekom Fingolimod Accord sa nemá začať z dôvodu možného aditívneho účinku na srdcovú frekvenciu (pozri časť 4.5). U týchto pacientov sa má zväziť liečba liekom Fingolimod Accord, iba ak očakávaný prínos preváži možné riziká. Ak sa uvažuje o začatí liečby liekom Fingolimod Accord, je potrebná pred začatím liečby konzultácia s kardiológom kvôli prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu. Pokiaľ nie je možné ukončiť podávanie liečbu znižujúcu srdcovú frekvenciu, je potrebná pre stanovenie adekvátneho sledovania po prvej dávke konzultácia s kardiológom, prinajmenšom sa odporúča predĺžené sledovanie aj počas noci (pozri aj časť 4.5).

Interval QT

V podrobnej štúdii preskúmania intervalu QT pri dávkach 1,25 a 2,5 mg fingolimodu v rovnovážnom stave, keď bol ešte prítomný negatívny chronotropný účinok fingolimodu, podávanie fingolimodu spôsobilo predĺženie QTcI pri hornej hranici 90 % IS $\leq 13,0$ ms. Pri fingolimode nie je žiadny vzťah medzi dávkou alebo expozíciou a odpoveďou vzhľadom na predĺženie QTcI. V súvislosti s liečbou fingolimodom nie je žiadny jednotný signál zvýšenej incidence odľahých hodnôt QTcI, buď absolútnych, alebo ako zmena oproti východiskovej hodnote.

Klinická významnosť týchto nálezov nie je známa. V štúdiách pri sclerosis multiplex sa nepozorovali klinicky významné účinky na predĺženie intervalu QTc, ale pacienti s rizikom predĺženia QT neboli zaradení do klinických štúdií.

Lieky, ktoré môžu predĺžiť interval QTc, je lepšie nepodávať pacientom s významnými rizikovými faktormi, napr. hypokaliémiou alebo vrodeným predĺžením QT.

Imunosupresívne účinky

Fingolimod má imunosupresívny účinok, ktorý predisponuje pacientov na riziko infekcie, vrátane

oportúnnnych infekcií, ktoré môžu byť smrteľné a zvyšuje riziko rozvoja lymfómov a iných malignít, predovšetkým malignít kože. Lekári majú pacientov starostlivo sledovať, najmä tých, ktorí zároveň majú iné ochorenia alebo sú u nich prítomné známe faktory, ako napríklad predchádzajúca imunosupresívna liečba. Ak je podozrenie na toto riziko, lekár má v individuálnych prípadoch zvážiť ukončenie liečby (pozri časť 4.4 „Infekcie“ a „Kožné nádory“ a časť 4.8 „Lymfómy“).

Infekcie

Základným farmakodynamickým účinkom fingolimodu je od dávky závislé zníženie počtu periférnych lymfocytov na 20-30 % východiskových hodnôt. Je to dôsledok reverzibilnej sekvestrácie lymfocytov v lymfatických tkanivách (pozri časť 5.1).

Pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov alebo po skončení predchádzajúcej liečby) hodnoty úplného krvného obrazu (CBC). Hodnotenie CBC sa odporúča aj pravidelne počas liečby, a to po treťom mesiaci a neskôr najmenej raz za rok, a v prípade prejavov infekcie. Absolútny počet lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$, ak sa potvrdí, má mať za následok prerušenie liečby až do zotavenia, pretože v klinických skúšaniach sa liečba fingolimodom prerušila u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$.

Začatie liečby liekom Fingolimod Accord sa má odložiť u pacientov so závažnou aktívnou infekciou až do jej vymiznutia.

Účinky lieku Fingolimod Accord na imunitný systém môžu zvýšiť riziko infekcií, vrátane oportúnnnych infekcií (pozri časť 4.8). U pacientov so symptómami infekcie počas liečby sa majú použiť účinné diagnostické a terapeutické postupy. Pri hodnotení stavu pacienta, u ktorého je podozrenie na infekciu, ktorá môže byť závažná, sa má zvážiť odoslanie pacienta k lekárovi so skúsenosťami s liečbou infekcií. Pacientov je potrebné poučiť, aby počas liečby okamžite hlásili symptómy infekcie svojmu lekárovi.

Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby liekom Fingolimod Accord a pred jej opätovným začatím sa má prehodnotiť jej prínos a riziká.

Eliminácia fingolimodu po skončení liečby môže trvať až dva mesiace, preto je potrebné počas tohto obdobia naďalej venovať pozornosť infekciám. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili symptómy infekcie počas 2 mesiacov od vysadenia fingolimodu.

Herpetická vírusová infekcia

Závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobené vírusmi herpes simplex a varicella zoster sa vyskytli kedykoľvek počas liečby liekom Fingolimod Accord. Ak sa vyskytne herpetická encefalitída, meningitída alebo meningoencefalitída, je potrebné liečbu liekom Fingolimod Accord ukončiť a zahájiť vhodnú liečbu príslušnej infekcie.

Pred liečbou liekom Fingolimod Accord je potrebné u pacientov stanoviť imunitu proti varicelle (ovčím kiahňam). U pacientov, ktorí nemajú ovčie kiahne v anamnéze potvrdené zdravotníckym pracovníkom alebo dokumentovaný úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicelle, sa pred začatím liečby fingolimodom odporúča urobiť test na protilátky proti vírusu varicella zoster (VZV). U pacientov bez protilátok sa odporúča úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicelle pred začatím liečby fingolimodom (pozri časť 4.8). Začiatok liečby liekom Fingolimod Accord sa má odložiť o 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie.

Kryptokoková meningitída

Prípady kryptokokovej meningitídy (hubová infekcia), niekedy smrteľnej, boli hlásené pri používaní lieku po jeho uvedení na trh po približne 2-3 rokoch liečby, hoci presný vzťah s trvaním liečby nie je známy (pozri časť 4.8). U pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi kryptokokovej meningitíde (napr. bolesťou hlavy sprevádzanou zmenami duševného stavu, ako je zmätenosť, halucinácie a/alebo zmeny osobnosti) je potrebné ihneď stanoviť diagnózu. Ak sa diagnostikuje kryptokoková meningitída, fingolimod sa musí vysadiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Ak je opätovné začatie liečby fingolimodom odôvodnené, je potrebná multidisciplinárna konzultácia (t.j. s odborníkom na infekčné choroby).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) bola hlásená počas liečby fingolimodom od zaregistrovania lieku (pozri časť 4.8). PML je oportúnna infekcia vyvolaná vírusom Johna Cunninghama (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo môže spôsobiť závažné postihnutie. Prípady PML sa vyskytli po približne 2-3 rokoch podávania ako monoterapie bez predchádzajúcej expozície natalizumabu. Hoci odhadované riziko sa zrejme s kumulatívnou expozíciou časom zvyšuje, presný vzťah s trvaním liečby nie je známy. Ďalšie prípady PML sa vyskytli u pacientov, ktorí sa predtým liečili natalizumabom, ktorý má známu súvislosť s PML. PML sa môže vyskytnúť len v prítomnosti infekcie JCV. Pri testovaní na JCV je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testovania na protilátky proti JCV sa neskúmal u pacientov liečených fingolimodom. Treba tiež spomenúť, že negatívny výsledok testu na protilátky proti JCV nevylučuje možnosť neskoršej infekcie JCV. Pred začatím liečby fingolimodom má byť k dispozícii referenčné východiskové MRI (zvyčajne z predošlých 3 mesiacov). Nálezy na MRI môžu byť viditeľné skôr ako klinické prejavy a príznaky. Pri rutinnom MRI (v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami) majú lekári venovať pozornosť léziám naznačujúcim PML. MRI možno považovať za súčasť zvýšenej ostražitosťi u pacientov, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko PML. Prípady asymptomatickej PML sa zaznamenali u pacientov liečených fingolimodom na základe nálezov na MRI a pozitívneho testu na DNA JCV v cerebrospinálnej tekutine. Pri podozrení na PML sa má okamžite vykonať vyšetrenie MRI na diagnostické účely a liečba fingolimodom sa má prerušiť až do vylúčenia PML.

Infekcia ľudským papilomavírusom

Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená počas liečby fingolimodom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Vzhľadom na imunosupresívne vlastnosti fingolimodu sa má zvážiť vakcinácia proti HPV pred začatím liečby fingolimodom, pri čom sa majú zohľadniť odporúčania pre vakcináciu. Skrining rakoviny, vrátane Pap testu, sa odporúča ako pri štandardnej starostlivosti.

Makulárny edém

Makulárny edém so symptómami súvisiacimi so zrakom alebo bez nich bol hlásený u 0,5 % pacientov liečených 0,5 mg fingolimodu a vyskytoval sa prevažne počas prvých 3-4 mesiacov liečby (pozri časť 4.8). Preto sa odporúča vykonať oftalmologické vyšetrenie po 3-4 mesiacoch od začatia liečby. Ak pacienti hlásia poruchy zraku kedykoľvek v priebehu liečby, je potrebné vyšetriť očné pozadie vrátane makuly.

U pacientov s uveitídou v anamnéze a u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus, je zvýšené riziko makulárneho edému (pozri časť 4.8). Fingolimod sa neskúšal u pacientov so sclerosis multiplex, ktorí majú súčasne diabetes mellitus. U pacientov, ktorí majú sclerosis multiplex a súčasne diabetes mellitus alebo uveitídu v anamnéze, sa odporúča oftalmologické vyšetrenie pred začatím liečby a následné vyšetrenia počas liečby.

Pokračovanie v liečbe u pacientov s makulárnym edémom sa nehodnotilo. Odporúča sa vysadiť Fingolimod Accord, ak u pacienta vznikne makulárny edém. Pri rozhodovaní o tom, či sa liečba má alebo nemá znovu začať po ústupe makulárneho edému, je potrebné zohľadniť potenciálny prínos a riziká u individuálneho pacienta.

Poškodenie pečene

U pacientov so sclerosis multiplex liečených fingolimodom sa zaznamenali zvýšené pečenné enzýmy, najmä alanínaminotransferáza (ALT), ale aj gamaglutamyltransferáza (GGT) a aspartátaminotransferáza (AST). Boli tiež hlásené niektoré prípady akútneho zlyhania pečene vyžadujúce si transplantáciu pečene a klinicky významné poškodenie pečene. Známky poškodenia pečene, vrátane výrazne zvýšených sérových pečenných enzýmov a zvýšeného celkového bilirubínu, sa vyskytli už desať dní po prvej dávke a boli hlásené aj po dlhodobom používaní. V klinických skúšaniach sa zvýšenie ALT na 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) alebo viac vyskytlo u 8,0 % dospelých pacientov liečených 0,5 mg fingolimodu v porovnaní s 1,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Zvýšenie na 5-násobok ULN sa vyskytlo u 1,8 % pacientov pri fingolimode a 0,9 % pacientov pri placebe. V klinických skúšaniach sa fingolimod vysadil, ak zvýšenie prekročilo 5-násobok ULN. Zvýšenie aminotransferáz pečene sa znovu vyskytlo pri opätovnom podaní niektorým pacientom, čo potvrdzuje súvislosť s fingolimodom. V klinických skúšaniach sa zvýšenie aminotransferáz vyskytlo kedykoľvek počas liečby, hoci väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 12 mesiacov. Hladiny aminotransferáz v sére sa vrátili na normálne hodnoty približne do 2 mesiacov od vysadenia fingolimodu.

Fingolimod sa neskúšal u pacientov s už prítomnou závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a u týchto pacientov sa nemá používať (pozri časť 4.3).

Pre imunosupresívne vlastnosti fingolimodu sa má začiatok liečby odložiť u pacientov s aktívnou vírusovou hepatitídou až do jej vymiznutia.

Pred začatím liečby majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov) hladiny aminotransferáz a bilirubínu. Ak nie sú prítomné klinické symptómy, pečenné aminotransferázy a sérový bilirubín sa majú skontrolovať po 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a neskôr v pravidelných intervaloch do 2 mesiacov po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord. Ak nie sú prítomné klinické príznaky a ak sú pečenné transaminázy vyššie ako 3, ale menej ako 5-násobok ULN bez zvýšenia sérového bilirubínu, má sa začať častejšie sledovanie vrátane merania sérového bilirubínu a alkalickéj fosfatázy (ALP), aby sa zistilo, či dôjde k ďalšiemu zvýšeniu a aby sa rozlíšila prítomnosť alternatívnej etiológie hepatálnej dysfunkcie. Ak sú pečenné transaminázy najmenej 5-násobok ULN alebo najmenej 3-násobok ULN spojené s akýmkoľvek zvýšením sérového bilirubínu, je potrebné liečbu liekom Fingolimod Accord ukončiť. Monitorovanie pečene má pokračovať. Ak sa sérové hladiny vrátia do normálu (vrátane zistenia alternatívnej príčiny hepatálnej dysfunkcie), môže sa liečba liekom Fingolimod Accord znovu zahájiť na základe starostlivého posúdenia pomeru prínosu a rizika pre pacienta.

U pacientov, u ktorých sa objavia symptómy naznačujúce dysfunkciu pečene, napr. nevysvetlená nauzea, vracanie, bolesť brucha, únava, nechutenstvo alebo žltacka a/alebo tmavý moč, je potrebné ihneď skontrolovať pečeňové enzýmy a bilirubín a ak sa potvrdí významná porucha funkcie pečene, liečba sa má vysadiť. Liečba sa nesmie obnoviť, pokiaľ nie je možné stanoviť pravdepodobnú alternatívnu etiológiu prejavov a symptómov poškodenia pečene.

Hoci žiadne údaje nepotvrdzujú, že u pacientov s už prítomným ochorením pečene je zvýšené riziko výskytu zvýšených testov funkcie pečene, keď užívajú fingolimod, pri použití lieku Fingolimod Accord u pacientov s významným ochorením pečene v anamnéze je potrebná opatrnosť.

Interferencia so sérologickým testovaním

Keďže fingolimod znižuje počet lymfocytov v krvi redistribúciou v sekundárnych lymfatických orgánoch, u pacientov liečených liekom Fingolimod Accord sa počty lymfocytov v periférnej krvi nemôžu použiť na vyhodnotenie stavu podskupín lymfocytov. Laboratórne testy, na ktorých sa podieľajú cirkulujúce mononukleárne bunky, vyžadujú pre znížený počet cirkulujúcich lymfocytov väčšie objemy krvi.

Účinky na tlak krvi

Pacienti, ktorých hypertenziu neznížili lieky, boli vylúčení z účasti na klinických skúšaní pred uvedením lieku na trh a osobitná starostlivosť je potrebná, ak sa liekom Fingolimod Accord liečia pacienti s nevládnutou hypertenziou.

V klinických skúšaní pri SM sa pacientom liečeným 0,5 mg fingolimodu v priemere zvýšil systolický tlak približne o 3 mmHg a diastolický tlak približne o 1 mmHg, čo sa prvý raz zistilo približne 1 mesiac po začatí liečby a pretrvávalo pri pokračujúcej liečbe. V štúdií kontrolovanej placebom trvajúcej 2 roky sa hypertenzia zaznamenala ako nežiaduca udalosť u 6,5 % pacientov pri 0,5 mg fingolimodu a u 3,3 % pacientov pri placebe. Krvný tlak sa má preto pravidelne kontrolovať počas liečby.

Účinky na dýchanie

Pri liečbe fingolimodom sa pozoroval malý, od dávky závislý pokles hodnôt úsilného výdychového objemu (FEV₁) a difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO), ktorý sa začal v 1. mesiaci a potom zostal stabilný. Fingolimod Accord sa má používať opatrne u pacientov so závažným ochorením dýchacej sústavy, pľúcnou fibrózou a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (pozri časť 4.8).

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

Zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) sa zaznamenali pri dávke 0,5 mg v klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8). Hlásené symptómy zahŕňali náhly nástup silnej bolesti hlavy, nauzey, vracania, zmeneného duševného stavu, porúch videnia a kŕčov. Symptómy PRES sú obvykle reverzibilné, ale môžu sa vyvinúť do ischemickej mozgovej príhody alebo krvácania do mozgu. Oneskorenie stanovenia diagnózy a liečby môže viesť k trvalým neurologickým následkom. Pri podozrení na PRES sa má Fingolimod Accord vysadiť.

Predchádzajúce podanie imunosupresívnej alebo imunomodulačnej liečby

Klinické skúšania na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti fingolimodu pri zmene liečby pacientov z teriflunomidu, dimetylfumarátu alebo alemtuzumabu na fingolimod sa nevykonali. Pri prechode pacientov z inej liečby modifikujúcej ochorenie na Fingolimod Accord sa musí vziať do úvahy eliminačný polčas a spôsob účinku tejto inej liečby, aby sa zabránilo aditívnemu účinku na imunitu a súčasne sa minimalizovalo riziko reaktívacie ochorenia. Pred začatím podávania lieku Fingolimod Accord sa odporúča CBC, aby sa overilo, že vymizli účinky predchádzajúcej liečby na imunitu (t.j. cytopénia).

Fingolimod Accord možno spravidla začať podávať ihneď po vysadení interferónu alebo glatirameracetátu.

Pri dimetylfumaráte má byť doba vyplavenia dostatočná na zotavenie CBC pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord.

Vzhľadom na dlhý eliminačný polčas natalizumabu trvá eliminácia zvyčajne až 2-3 mesiace po jeho vysadení. Teriflunomid sa eliminuje z plazmy tiež pomaly. Bez zrýchleného procesu eliminácie môže klírens teriflunomidu z plazmy trvať niekoľko mesiacov až 2 roky. Odporúča sa zrýchlený proces eliminácie teriflunomidu, ako je definovaný v jeho súhrne charakteristických vlastností lieku, alternatívou je doba vyplavenia, ktorá nemá byť kratšia ako 3,5 mesiaca. Vzhľadom na možné súbežné účinky na imunitu sa pri zmene liečby pacientov z natalizumabu alebo teriflunomidu na Fingolimod Accord vyžaduje opatrnosť.

Alemtuzumab má silné a dlhodobé imunosupresívne účinky. Keďže skutočné trvanie týchto účinkov nie je známe, začať liečbou liekom Fingolimod Accord po alemtuzumabe sa neodporúča, pokiaľ prínos takejto liečby nie je jednoznačne väčší ako riziká pre jednotlivého pacienta.

Rozhodnutie podať dlhodobú súbežnú liečbu kortikosteroidmi sa má starostlivo zvážiť.

Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP450

Kombinácia fingolimodu so silnými induktormi CYP450 sa má používať opatrne. Súbežné používanie s ľubovníkom bodkovaným sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Malignity

Kožné malignity

U pacientov, ktorí dostávali fingolimod, sa zaznamenal bazocelulárny karcinóm (BCC) a iné kožné nádory, vrátane malígneho melanómu, spinocelulárneho karcinómu, Kaposiho sarkómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Je potrebné venovať pozornosť kožným léziám a odporúča sa vyšetrenie kože na začiatku liečby a potom každých 6 až 12 mesiacov na základe klinického zhodnotenia. Pri zistení podozrivých lézií sa má pacient odporučiť na vyšetrenie dermatológom.

Keďže existuje potenciálne riziko rastu kožných malignít, pacientov liečených fingolimodom treba poučiť, aby sa nevystavovali slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti sa nemajú súbežne liečiť fototerapiou UVB-žiarením ani PUVA-fotochemoterapiou.

Lymfómy

Prípady lymfómu sa vyskytli v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8). Hlásené boli prípady rôzneho typu, najmä non-Hodgkinov lymfóm, vrátane B-bunkových a T-bunkových lymfómov. Zaznamenali sa prípady kožného T-bunkového lymfómu (*mycosis fungoides*). Zaznamenal sa tiež fatálny prípad B-bunkového lymfómu s pozitivitou na Epsteinov-Barrovej vírus (EBV). Pri podozrení na lymfóm sa má liečba ukončiť.

Ženy vo fertilnom veku

Kvôli riziku pre plod je fingolimod počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, kontraindikovaný. Pred zahájením liečby musia byť ženy vo fertilnom veku informované o riziku pre plod, musia mať negatívny výsledok testu na graviditu a musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 2 mesiace po jej ukončení (pozri časti 4.3 a 4.6 a informácie obsiahnuté v balíku informácií pre lekára).

Tumefaktívne lézie

Po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé prípady tumefaktívnych lézií spojených s relapsom sclerosis multiplex. V prípade závažných relapsov je potrebné vykonať MRI vyšetrenie na vylúčenie prítomnosti tumefaktívnych lézií. V každom jednom prípade musí lekár s ohľadom na individuálny pomer prínosov a rizík zvážiť ukončenie liečby.

Návrat aktivity ochorenia („rebound“) po ukončení liečby fingolimodom

Po uvedení lieku na trh sa zriedkavo u niektorých pacientov, ktorí ukončili liečbu fingolimodom, vyskytlo závažné zhoršenie ochorenia, ktoré sa vo všeobecnosti pozorovalo do 12 týždňov, ale bolo hlásené aj do 24 týždňov od ukončenia liečby fingolimodom. Pri ukončení liečby je preto potrebná opatrnosť. Ak je ukončenie liečby fingolimodom nevyhnutné, do úvahy treba vziať možnosť rekurencie výnimočne vysokej aktivity ochorenia a u pacientov je potrebné sledovať relevantné príznaky a prejavy a podľa potreby zahájiť vhodnú liečbu (pozri nižšie „Ukončenie liečby“).

Ukončenie liečby

Keď sa rozhodne o ukončení liečby liekom Fingolimod Accord, je potrebné obdobie 6 týždňov bez liečby, aby fingolimod vzhľadom na svoj polčas eliminoval z obehu (pozri časť 5.2). U väčšiny pacientov sa počty lymfocytov postupne vrátia do normálneho rozmedzia za 1-2 mesiace od ukončenia liečby (pozri časť 5.1), u niektorých pacientov však môže trvať úplne zotavenie výrazne dlhšie. Začatie iných druhov liečby počas tohto obdobia bude mať za následok súbežnú expozíciu fingolimodu. Použitie imunosupresív krátko po vysadení lieku Fingolimod Accord môže viesť k aditívnemu účinku na imunitný systém, preto je potrebná opatrnosť.

Kvôli riziku opätovného návratu ochorenia sa pri ukončení liečby fingolimodom odporúča opatrnosť (pozri „Návrat aktivity ochorenia („rebound“) po ukončení liečby fingolimodom“ vyššie). Ak je ukončenie liečby liekom Fingolimod Accord považované za nevyhnutné, pacientov je v tom čase potrebné sledovať na relevantné príznaky možného návratu ochorenia.

Pediatrická populácia

Profil bezpečnosti u pediatrických pacientov je podobný ako u dospelých a upozornenia a bezpečnostné opatrenia pre dospelých preto platia aj pre pediatrických pacientov.

Pri predpisovaní lieku Fingolimod Accord pediatrickým pacientom je potrebné pamätať najmä na nasledovné:

- V čase prvej dávky sa majú dodržiavať bezpečnostné opatrenia (pozri vyššie „Bradyarytmia“). Rovnaké bezpečnostné opatrenia ako pri prvej dávke sa odporúčajú, keď sa pacientom zmení denná dávka z 0,25 mg na 0,5 mg.
- V kontrolovanom pediatrickom klinickom skúšaní D2311 boli hlásené prípady epileptických záchvatov, úzkosti, depresívnej nálady a depresie s vyššou incidenciou u pacientov liečených fingolimodom v porovnaní s pacientmi liečenými interferónom beta-1a. U tejto podskupiny populácie sa vyžaduje opatrnosť (pozri „Pediatrická populácia“ v časti 4.8).
- Ojedinelé mierne zvýšenia bilirubínu sa zaznamenali u pediatrických pacientov liečených fingolimodom.
- Odporúča sa, aby sa u pediatrických pacientov pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord ukončili všetky očkovania v súlade s platnými smernicami o imunizácii (pozri vyššie „Infekcie“).
- Dostupné sú veľmi obmedzené údaje u detí vo veku 10–12 rokov, s hmotnosťou nižšou ako 40 kg alebo s hodnotou <2 na stupnici podľa Tannera (pozri časti 4.8 a 5.1). Vzhľadom na veľmi obmedzené poznatky dostupné z klinickej štúdie sa u týchto podskupín vyžaduje opatrnosť.
- Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie nie sú dostupné.

4.5 Liekové a iné interakcie

Cytostatická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba

Cytostatická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba sa nemá podávať súbežne pre riziko aditívnych účinkov na imunitný systém (pozri časti 4.3 a 4.4).

Opatrne je tiež potrebné postupovať pri zmene liečby pacientov dlhodobo pôsobiacimi liekmi s účinkom na imunitný systém, napr. natalizumabom, teriflunomidom alebo mitoxantrónom (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa súbežná liečba relapsov krátkym cyklom kortikosteroidov nespájala so zvýšeným výskytom infekcií.

Vakcinácia

Počas liečby liekom Fingolimod Accord a do dvoch mesiacov od jej ukončenia môže byť vakcinácia menej účinná. Použitie živých oslabených vakcín môže sprevádzať riziko infekcií, preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časti 4.4 a 4.8).

Látky vyvolávajúce bradykardiu

Fingolimod sa sledoval v kombinácii s atenololom a diltiazemom. Pri podávaní fingolimodu s atenololom v štúdiu interakcií u zdravých dobrovoľníkov sa na začiatku liečby fingolimodom znížila srdcová frekvencia o ďalších 15 %, čo je účinok, ktorý sa nepozoruje pri diltiazeme. Liečba liekom Fingolimod Accord sa nemá začať u pacientov užívajúcich betablokátory alebo iné látky, ktoré môžu znížiť srdcovú frekvenciu, napr. antiarytmiká triedy Ia a III, blokátory kalciových kanálov (ako napr. verapamil alebo diltiazem), ivabradín, digoxín, anticholinesterázy alebo pilokarpín, z dôvodu možných aditívnych účinkov na srdcovú frekvenciu (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa u takýchto pacientov uvažuje o začatí liečby liekom Fingolimod Accord, je potrebná konzultácia s kardiológom kvôli prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu alebo adekvátnemu sledovaniu pri začatí liečby, pokiaľ nie je možné ukončiť podávanie liekov znižujúcich srdcovú frekvenciu, prinajmenšom sa odporúča sledovanie aj počas noci.

Ovplyvnenie farmakokinetiky fingolimodu inými látkami

Fingolimod sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP4F2. Iné enzýmy, napr. CYP3A4, sa môžu tiež podieľať na jeho metabolizme, najmä v prípade silnej indukcie CYP3A4. Neočakáva sa vplyv silných inhibítorov transportných bielkovín na dispozíciu fingolimodu. Inhibícia CYP4F2 pri súbežnom podávaní fingolimodu s ketokonazolom spôsobila 1,7-násobné zvýšenie expozície (AUC) fingolimodu a fingolimodfosfátu. Opatrnosť je potrebná pri látkach, ktoré môžu inhibovať CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolové antimykotiká, niektoré makrolidové zlúčeniny, napr. klaritromycín alebo telitromycín).

Súčasné podanie 600 mg karbamazepínu dvakrát denne v rovnovážnom stave a jednorazovej dávky 2 mg fingolimodu znížilo AUC fingolimodu a jeho metabolitu približne o 40 %. Iné silné induktory enzýmu CYP3A4, napr. rifampicín, fenobarbital, fenytoín, efavirenz a ľubovník bodkovaný, môžu znížiť AUC fingolimodu a jeho metabolitu minimálne v rovnakej miere. Keďže sa tým môže prípadne zhoršiť účinnosť, pri ich súbežnom podávaní je potrebná opatrnosť. Súbežné podávanie s ľubovníkom bodkovaným sa však neodporúča (pozri časť 4.4).

Ovplyvnenie farmakokinetiky iných látok fingolimodom

Fingolimod pravdepodobne neinteraguje s látkami, ktoré sa eliminujú prevažne prostredníctvom enzýmov CYP450 alebo substrátmi hlavných transportných bielkovín.

Súbežné podávanie fingolimodu s cyklosporínom nevyvolalo žiadne zmeny expozície cyklosporínu alebo fingolimodu. Preto sa neočakáva, že by fingolimod menil farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Súbežné podávanie fingolimodu s perorálnymi kontraceptívami (etinylestradiolom a levonorgestrelom) nevyvolalo zmeny v expozícii perorálnym kontraceptívam. Interakčné štúdie s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi iné gestagény sa nevykonali, ale neočakáva sa účinok fingolimodu na ich expozíciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u žien

Fingolimod je kontraindikovaný u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3), preto pred začatím liečby musí byť u žien v reprodukčnom veku k dispozícii negatívny výsledok testu na graviditu a má sa poskytnúť poradenstvo o závažnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord, keďže eliminácia fingolimodu z tela trvá približne 2 mesiace od ukončenia liečby (pozri časť 4.4).

Špecifické opatrenia sú tiež zahrnuté v balíku informácií pre lekára. Tieto opatrenia musia byť implementované predtým, ako sa fingolimod predpíše pacientom ženského pohlavia a počas liečby.

Pri ukončení liečby fingolimodom z dôvodu plánovania gravidity je potrebné vziať do úvahy možný návrat aktivity ochorenia (pozri časť 4.4).

Gravidita

Údaje po uvedení lieku na trh na základe použitia u ľudí naznačujú, že používanie fingolimodu podávaného počas tehotenstva je spojené s 2-násobným zvýšením rizika závažných kongenitálnych malformácií v porovnaní s výskytom pozorovaným u bežnej populácie (2-3 %; EUROCAT).

Nasledujúce závažné malformácie boli zaznamenané najčastejšie:

- vrodené srdcové poruchy, ako napríklad defekty predsieňového a komorového septa, Fallotova tetralógia
- abnormality obličiek
- abnormality kostrovej a svalovej sústavy.

Nie sú žiadne údaje o účinkoch fingolimodu na pôrodné sťahy a pôrod.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane uhynutia plodov a orgánových poškodení, najmä pretrvávajúceho *truncus arteriosus* a defektu medzikomorovej priehradky (pozri časť 5.3). Navyše o receptore ovplyvňovanom fingolimodom (receptor sfingozín-1-fosfátu) je známe, že sa podieľa na formovaní ciev počas embryogenézy.

Preto je fingolimod kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Liečba fingolimodom sa má ukončiť 2 mesiace pred plánovaním gravidity (pozri časť 4.4). Ak žena otehotnie počas liečby, fingolimod sa musí vysadiť. V takom prípade je potrebné poskytnúť lekársku pomoc týkajúcu sa rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou a vykonať ultrasonografické vyšetrenie.

Dojčenie

Fingolimod sa vylučuje do mlieka zvierat pri podávaní počas laktácie (pozri časť 5.3). Ženy užívajúce Fingolimod Accord nemajú dojčiť pre možné závažné nežiaduce reakcie na fingolimod u dojčiat.

Fertilita

Údaje z predklinických štúdií nenaznačujú, že by sa fingolimod spájal so zvýšeným rizikom zníženej fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fingolimod nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Príležitostne sa však môžu vyskytnúť závraty alebo ospalosť, keď sa začína liečba. Pri začatí liečby liekom Fingolimod Accord sa odporúča pacientov 6 hodín pozorovať (pozri časť 4.4, Bradyarytmia).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (incidencia $\geq 10\%$) pri dávke 0,5 mg boli bolesť hlavy (24,5 %), zvýšenie pečenných enzýmov (15,2 %), hnačka (12,6 %), kašeľ (12,3 %), chrípka (11,4 %), sinusitída (10,9 %) a bolesti chrbta (10,0 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní a odvodené zo spontánných hlásení a prípadov z literatúry na základe skúseností po uvedení na trh sú uvedené nižšie. Frekvencie boli definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Chrípka Sinusitída
Časté:	Infekcie spôsobené herpetickými vírusmi Bronchitída Tinea versicolor
Menej časté:	Pneumónia
Neznáme:	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)** Kryptokokové infekcie**
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Bazocelulárny karcinóm
Menej časté	Malígny melanóm****
Zriedkavé:	Lymfóm***
	Spinocelulárny karcinóm****
Veľmi zriedkavé:	Kaposiho sarkóm****
Neznáme:	Karcinóm z Merkelových buniek***
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	Lymfopénia Leukopénia
Menej časté:	Trombocytopénia
Neznáme:	Autoimunitná hemolytická anémia*** Periférny edém***

Poruchy imunitného systému	
Neznáme:	Reakcie z precitlivivosti vrátane exantému, urtikárie a angioedému pri začatí liečby***
Psychické poruchy	
Časté:	Depresia
Menej časté:	Depresívna nálada
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy
Časté:	Závraty Migréna
Menej časté:	Epileptický záchvat
Zriedkavé:	Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES)*
Neznáme:	Závažné zhoršenie ochorenia po vysadení fingolimodu***
Poruchy oka	
Časté:	Neostré videnie
Menej časté:	Makulárny edém
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Bradykardia Átrioventrikulárna blokáda
Veľmi zriedkavé:	Inverzia vlny T***
Poruchy ciev	
Časté:	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Kašeľ
Časté:	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka
Menej časté:	Nauzea***
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme:	Akútne zlyhanie pečene***
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Ekzém Alopécia Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Bolesť chrbta
Časté:	Myalgia Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zvýšené pečeňové enzýmy (zvýšená alanínaminotransferáza,, glutamyltransferáza, aspartátaminotransferáza)
Časté:	Pokles telesnej hmotnosti*** Zvýšené triacylglyceroly v krvi
Menej časté:	Znížený počet neutrofilov
* Kategória frekvencie bola založená na odhadovanej expozícii fingolimodu u približne 10 000 pacientov vo všetkých klinických skúšaníach. ** PML a kryptokokové infekcie (vrátane prípadov kryptokokovej meningitídy) boli hlásené pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4). *** Nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení a literatúry **** Kategória frekvencie a hodnotenie rizika sú založené na odhadovanej expozícii 0,5 mg fingolimodu u viac ako 24 000 pacientov vo všetkých klinických štúdiách.	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex bol celkový výskyt infekcií (65,1 %) pri dávke 0,5 mg podobný ako pri placebe. Infekcie dolných dýchacích ciest, najmä bronchitída a v menšej miere herpetická infekcia a pneumónia, boli však častejšie u pacientov liečených fingolimodom.

Niekoľko prípadov diseminovanej herpetickej infekcie, vrátane prípadov končiacich sa úmrtím, sa zaznamenalo aj pri dávke 0,5 mg.

Pri používaní lieku po jeho uvedení na trh sa zaznamenali prípady infekcií oportúnnymi patogénmi, a to vírusmi (napr. vírus varicella zoster [VZV], vírus Johna Cunninghama [JCV] vyvolávajúci progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu, vírus herpes simplex [HSV]), hubami (napr. kryptokoky, vrátane kryptokokovej meningitídy) alebo baktériami (napr. atypické mykobaktérie), z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená počas liečby fingolimodom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4). Vzhľadom na imunosupresívne vlastnosti fingolimodu sa má zvážiť vakcinácia proti HPV pred začatím liečby fingolimodom, pri čom sa majú zohľadniť odporúčania pre vakcináciu. Skrining rakoviny, vrátane Pap testu, sa odporúča ako pri štandardnej starostlivosti.

Makulárny edém

V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa makulárny edém vyskytol u 0,5 % pacientov liečených odporúčanou dávkou 0,5 mg a u 1,1 % pacientov liečených vyššou dávkou 1,25 mg. Väčšina prípadov sa vyskytla v priebehu prvých 3-4 mesiacov liečby. U niektorých pacientov sa prejavoval zahmleným videním alebo zníženou zrakovou ostrosťou, ale iní boli asymptomatickí a diagnostikovaní pri rutinnom oftalmologickom vyšetrení. Makulárny edém sa spravidla zlepšil alebo spontánne ustúpil po vysadení liečby. Riziko recidívy po opätovnom podaní liečby sa nehodnotilo.

Incidencia makulárneho edému je vyššia u pacientov so sclerosis multiplex, ktorí majú v anamnéze uveitídu (17 % s uveitídou v anamnéze oproti 0,6 % bez uveitídy v anamnéze). Fingolimod sa neskúšala u pacientov so sclerosis multiplex, ktorí mali súčasne diabetes mellitus, čo je ochorenie, ktoré sa spája so zvýšeným rizikom makulárneho edému (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách pri transplantácii obličky, do ktorých boli zaradení aj pacienti, ktorí mali diabetes mellitus, liečba 2,5 mg a 5 mg fingolimodu mala za následok zvýšenie incidence makulárneho edému na 2-násobok.

Bradycardia

Začatie liečby spôsobuje prechodné zníženie srdcovej frekvencie a môže byť spojené aj so spomalením átrioventrikulárneho prevodu. V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa maximálny pokles srdcovej frekvencie zaznamenal do 6 hodín od začatia liečby, s poklesom priemernej srdcovej frekvencie o 12-13 úderov za minútu pri fingolimodu 0,5 mg. Srdcová frekvencia nižšia ako 40 úderov za minútu u dospelých pacientov a nižšia ako 50 úderov za minútu u pediatrických pacientov sa zriedkavo pozorovala u pacientov užívajúcich fingolimod 0,5 mg. Priemerná srdcová frekvencia sa vrátila k východiskovým hodnotám do 1 mesiaca pravidelnej liečby. Bradykardia bola vo všeobecnosti asymptomatická, ale u niektorých pacientov sa objavili mierne až stredne závažné symptómy vrátane hypotenzie, závratov, únavy a/alebo palpitácií, ktoré zmizli do 24 hodín od začatia liečby (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa zistila na začiatku liečby átrioventrikulárna blokáda prvého stupňa (predĺžený PR interval na EKG) u dospelých a pediatrických pacientov. V klinických skúšaníach s dospelými sa vyskytla u 4,7 % pacientov pri 0,5 mg fingolimodu, u 2,8 % pacientov pri intramuskulárnom interferóne beta-1a a u 1,6 % pacientov pri placebe. Átrioventrikulárna blokáda druhého stupňa sa zistila u menej ako 0,2 % dospelých pacientov pri fingolimodu 0,5 mg. Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali počas šesť hodinovej pozorovacej doby po podaní prvej dávky

fingolimodu ojedinelé prípady prechodnej kompletnej átrioventrikulárnej blokády, ktorá spontánne vymizla. Pacienti sa zotavili spontánne. Poruchy prevodu zaznamenané počas klinických skúšaní aj po uvedení lieku na trh boli obvykle prechodné, asymptomatické a zmizli počas prvých 24 hodín od začatia liečby. Hoci väčšina pacientov nevyžadovala lekársku intervenciu, jeden pacient užívajúci fingolimod 0,5 mg dostal izoprenalín proti asymptomatickej átrioventrikulárnej blokáde Mobitz I druhého stupňa.

Po uvedení lieku na trh sa ojedinele zaznamenal do 24 hodín po podaní prvej dávky oneskorený nástup reakcií, vrátane prechodnej asystolie a neobjasneného úmrtia. Tieto prípady boli skreslené súčasne podávanými liekmi a/alebo už existujúcim ochorením. Spojitosť týchto udalostí s fingolimodom nie je známa.

Krvný tlak

V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa užívanie fingolimodu 0,5 mg spájalo s priemerným zvýšením systolického tlaku približne o 3 mmHg a diastolického tlaku približne o 1 mmHg, ktoré sa prejavilo asi 1 mesiac po začatí liečby. Toto zvýšenie pretrvávalo pri pokračujúcej liečbe. Hypertenzia bola hlásená u 6,5 % pacientov pri 0,5 mg fingolimodu a u 3,3 % pacientov pri placebe. Po uvedení lieku na trh boli počas prvého mesiaca po začatí liečby a aj počas prvého dňa liečby hlásené prípady hypertenzie, ktoré môžu vyžadovať antihypertenzívnu liečbu alebo ukončenie liečby fingolimodom (pozri aj časť 4.4, Účinky na tlak krvi).

Funkcia pečene

U dospelých a pediatrických pacientov so sclerosis multiplex liečených fingolimodom sa zaznamenali zvýšené pečenevé enzýmy. V klinických štúdiách sa u 8,0 % dospelých pacientov liečených fingolimodom 0,5 mg vyskytlo asymptomatické zvýšenie sérových hladín ALT $\geq 3 \times$ ULN (horná hranica normy) a u 1,8 % dospelých pacientov $\geq 5 \times$ ULN. Zvýšenie pečenevých aminotransferáz sa u niektorých pacientov znovu objavilo po opätovnom podaní, čo svedčí o súvislosti s liekom. V klinických skúšaníach sa zvýšenie aminotransferáz vyskytlo kedykoľvek počas liečby, hoci väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 12 mesiacov. Hladiny ALT sa vrátili do normálu približne do 2 mesiacov od vysadenia liečby. U malého počtu pacientov (N=10 pri 1,25 mg, N=2 pri 0,5 mg), u ktorých došlo k zvýšeniu ALT $\geq 5 \times$ ULN a ktorí pokračovali v liečbe fingolimodom, sa hladiny ALT vrátili do normálu približne do 5 mesiacov (pozri aj časť 4.4, Funkcia pečene).

Poruchy nervového systému

V klinických skúšaníach sa vyskytli zriedkavé udalosti postihujúce nervový systém u pacientov liečených vyššími dávkami fingolimodu (1,25 alebo 5 mg), zahŕňajúce ischemické a hemoragické mozgové príhody a neurologické atypické poruchy, napr. prípady podobné akútnej diseminovanej encefalomyelitíde (ADEM).

Prípady epileptických záchvatov vrátane status epilepticus boli hlásené pri použití fingolimodu v klinických štúdiách a po jej uvedení na trh.

Cievne poruchy

Zriedkavé prípady okluzívnej choroby periférnych tepien sa vyskytli u pacientov liečených vyššími dávkami fingolimodu (1,25 mg).

Dýchacia sústava

Pri liečbe fingolimodom sa pozoroval mierny, od dávky závislý pokles hodnôt objemu úsilného výdychu (FEV₁) a difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO), ktorý sa objavil v 1. mesiaci a odvtedy zostal stabilný. Po 24 mesiacoch bol pokles v percentách prediktívneho FEV₁ oproti východiskovým hodnotám 2,7 % pri 0,5 mg fingolimodu a 1,2 % pri placebe, čo bol rozdiel, ktorý zmizol po ukončení liečby. Pri DLCO bol pokles po 24 mesiacoch 3,3 % pri 0,5 mg fingolimodu a 2,7 % pri placebe (pozri tiež časť 4.4, Účinky na dýchanie).

Lymfómy

V klinických skúšaníach, ako aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh sa vyskytli prípady lymfómov rozličných druhov, vrátane fatálneho prípadu B-bunkového lymfómu s pozitivitou na

Epsteinov-Barrovej vírus (EBV). Incidencia prípadov non-Hodgkinových lymfómov (B-bunkových a T-bunkových) bola vyššia v klinických skúšaníach, ako sa očakáva u všeobecnej populácie. Po uvedení lieku na trh bolo hlásených aj niekoľko prípadov T-bunkových lymfómov, vrátane prípadov kožného T-bunkového lymfómu (mycosis fungoides) (pozri tiež časť 4.4, Malignity).

Hemofagocytový syndróm

Veľmi zriedkavé prípady hemofagocytového syndrómu (HPS) v spojení s infekciou končiace sa úmrtím boli hlásené u pacientov liečených fingolimodom. HPS je zriedkavé ochorenie, ktoré sa popísalo v súvislosti s infekciami, imunosupresiou a rôznymi autoimunitnými chorobami.

Pediatrická populácia

V kontrolovanom pediatrickom klinickom skúšaní D2311 (pozri časť 5.1) bol profil bezpečnosti u pediatrických pacientov (vo veku od 10 do menej ako 18 rokov), ktorí dostávali fingolimod 0,25 mg alebo 0,5 mg denne, celkovo podobný, aký sa pozoroval u dospelých pacientov. V štúdií sa však zaznamenalo viac neurologických a psychických porúch. Vzhľadom na veľmi obmedzené poznatky dostupné z klinickej štúdie sa u tejto podskupiny vyžaduje opatrnosť.

V pediatrickej štúdií boli hlásené prípady epileptických záchvatov u 5,6 % pacientov liečených fingolimodom a u 0,9 % pacientov liečených interferónom beta-1a.

Je známe, že depresia a úzkosť sa vyskytujú so zvýšenou frekvenciou u populácie so sclerosis multiplex. Depresia a úzkosť boli hlásené aj u pediatrických pacientov liečených fingolimodom.

Ojedinelé mierne zvýšenia bilirubínu sa zaznamenali u pediatrických pacientov liečených fingolimodom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Jednorazové dávky až do 80-násobku odporúčanej dávky (0,5 mg) dobre znášali dospelí zdraví dobrovoľníci. Pri dávke 40 mg, 5 zo 6 osôb hlásilo mierne zvieranie alebo nepríjemné pocity v hrudníku, čo klinicky zodpovedalo slabej reaktivite dýchacích ciest.

Pri začatí liečby môže fingolimod vyvolať bradykardiu. Pokles srdcovej frekvencie zvyčajne začína do jednej hodiny od podania prvej dávky a je najprudší počas prvých šiestich hodín. Negatívny chronotropný účinok fingolimodu pretrváva viac ako 6 hodín a počas následných dní liečby sa postupne oslabuje (detailne, pozri časť 4.4). Hlásené boli prípady pomalého átrioventrikulárneho prevodu s ojedinelými hláseniami prechodnej, spontánne vymiznúcej úplnej AV blokády (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak dôjde k predávkovaniu pri prvom podaní fingolimodu, je dôležité aspoň počas prvých 6 hodín sledovať pacienta kontinuálnym monitorovaním EKG v reálnom čase a meraním srdcovej frekvencie a krvného tlaku každú hodinu (pozri časť 4.4).

Navyše, ak je hodnota srdcovej frekvencie po 6 hodinách <45 bpm u dospelých, <55 bpm u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, alebo <60 bpm u pediatrických pacientov vo veku od 10 rokov do menej ako 12 rokov, alebo ak EKG po 6 hodinách po prvej dávke vykazuje AV blokádu druhého alebo vyššieho stupňa alebo QTc interval ≥ 500 msek, monitorovanie je potrebné predĺžiť aj počas noci až do upravenia nálezu. Výskyt átrioventrikulárnej blokády tretieho stupňa v ktoromkoľvek čase je tiež dôvodom na predĺžené sledovanie, vrátane sledovania počas noci.

Dialýza ani výmena plazmy nemajú za následok odstránenie fingolimodu z tela.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické a imunomodulačné činidlá, imunosupresíva, modulátory receptora sfingozín-1-fosfátu (S1P), ATC kód: L04AE01

Mechanizmus účinku

Fingolimod je modulátor receptora sfingozín-1-fosfátu. Fingolimod sa metabolizuje sfingozínkinázou na aktívny metabolit fingolimodfosfát. Fingolimodfosfát sa viaže v nízkych nanomolárnych koncentráciách na receptor 1 sfingozín-1-fosfátu (S1P), ktorý sa nachádza na lymfocytoch, a ľahko prestupuje hematoencefalickú bariéru, aby sa naviazal na receptor 1 S1P nachádzajúci sa na nervových bunkách v centrálnom nervovom systéme (CNS). Svojím pôsobením ako funkčný antagonist receptorov S1P na lymfocytoch fingolimodfosfát blokuje schopnosť lymfocytov vystupovať z lymfatických uzlín, čím spôsobuje skôr redistribúciu ako redukciu lymfocytov. Štúdie na zvieratách ukázali, že táto redistribúcia zníži infiltráciu patogénnych lymfocytov vrátane prozápalových buniek Th17 do CNS, kde by sa podieľali na zápale nervov a poškodzovaní nervového tkaniva. Štúdie na zvieratách a pokusy *in vitro* naznačujú, že fingolimod môže účinkovať aj prostredníctvom interakcie s receptormi S1P na nervových bunkách.

Farmakodynamické účinky

V priebehu 4-6 hodín po prvej dávke 0,5 mg fingolimodu počet lymfocytov klesne na približne 75 % východiskovej hodnoty v periférnej krvi. Pri pokračujúcom dennom užívaní pokračuje pokles počtu lymfocytov počas obdobia dvoch týždňov a dosiahne minimálny počet približne 500 buniek/mikroliter alebo približne 30 % východiskovej hodnoty. 18 % pacientov dosiahlo minimálny počet pod 200 buniek/mikroliter pri najmenej jednom vyšetrení. Nízky počet lymfocytov sa udržiava pri dlhodobom dennom užívaní. Väčšina T a B lymfocytov pravidelne prechádza cez lymfatické orgány a toto sú bunky, ktoré fingolimod najviac ovplyvňuje. Približne 15-20 % T lymfocytov má fenotyp efektorovej pamäte, čo sú bunky, ktoré sú dôležité pre dohľad nad periférnou imunitou. Keďže táto podskupina lymfocytov spravidla neprechádza cez lymfatické orgány, nie je fingolimodom ovplyvnená. Nárast počtu periférnych lymfocytov je zrejmý po niekoľkých dňoch od vysadenia liečby fingolimodom a normálne počty sa obvykle dosiahnu po jednom až dvoch mesiacoch. Dlhodobé užívanie fingolimodu vedie k miernemu poklesu počtu neutrofilov na približne 80 % východiskových hodnôt. Fingolimod neovplyvňuje monocyty.

Fingolimod spôsobuje na začiatku liečby prechodný pokles srdcovej frekvencie a zníženie átrioventrikulárneho prevodu (pozri časti 4.4 a 4.8). Maximálny pokles srdcovej frekvencie sa pozoruje počas 6 hodín od užitia, pričom 70 % negatívneho chronotropného účinku sa dosahuje v prvý deň. Pri pokračujúcom podávaní sa srdcová frekvencia vráti na východiskové hodnoty do jedného mesiaca. Pokles srdcovej frekvencie vyvolaný fingolimodom môže zvrátiť parenterálne podanie atropínu alebo izoprenalínu. Zistilo sa, že aj inhalovaný salmeterol má mierny pozitívne chronotropný účinok. Na začiatku liečby fingolimodom dochádza k nárastu predčasných kontrakcií predsieni, ale nedochádza k zvýšeniu výskytu fibrilácii/flutteru predsieni alebo komorových arytmií alebo ektopie. Liečba fingolimodom sa nespája s poklesom ejekčnej frakcie srdca. Liečba fingolimodom neovplyvňuje autonómne reakcie srdca vrátane cirkadiálnych zmien srdcovej frekvencie a reakcie na záťaž.

S1P4 mohol čiastočne prispieť k účinku, ale nebol hlavným receptorom zodpovedným za pokles lymfocytov. Mechanizmus účinku bradykardie a vazokonstrikcie sa tiež skúmali *in vitro* na morčatách a na izolovanej kráľickej aorte a koronárnej artérii. Prišlo sa k záveru, že bradykardia môže byť primárne sprostredkovaná aktiváciou smerovania draslíkového kanála dovnútra alebo G-proteínom

aktivovaného smerovania K⁺ kanála (IKACH/GIRK) dovnútra a že vazokonstrikcia sa zdá byť sprostredkovaná Rho kinázou a mechanizmom závislým od vápnika.

Jednorazové alebo opakované podávanie fingolimodu v dávkach 0,5 a 1,25 mg počas dvoch týždňov sa nespája s preukázateľným zvýšením odporu dýchacích ciest, meraným ako FEV₁ a úsilný expiračný prietok (FEF) 25-75. Avšak jednorazové dávky fingolimodu ≥5 mg (10-násobok odporúčanej dávky) sa spájajú so zvýšením odporu dýchacích ciest závislým od dávky. Opakované podávanie fingolimodu v dávkach 0,5; 1,25 alebo 5 mg sa nespája so zhoršenou saturáciou alebo desaturáciou kyslíkom pri telesnej námahe alebo zvýšenou citlivosťou dýchacích ciest na metacholín. Osoby liečené fingolimodom majú normálnu bronchodilatačnú odpoveď na inhalačné betaagonisty.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť fingolimodu sa preukázala v dvoch štúdiách, ktoré hodnotili dávky 0,5 mg a 1,25 mg fingolimodu raz denne u dospelých pacientov s relaps-remitujúcou sclerosis multiplex (RRSM). Do oboch štúdií boli zaradení dospelí pacienti, ktorí prekonalí ≥2 relapsy počas predchádzajúcich 2 rokov alebo ≥1 relaps počas predchádzajúceho roka. Ich skóre rozšírenej Kurtzkeho škály funkčnej nespôsobilosti (EDSS) bolo medzi 0 a 5,5. Tretia štúdia zameraná na rovnakú populáciu dospelých pacientov sa skončila po zaregistrovaní fingolimodu.

Štúdia D2301 (FREEDOMS) bola randomizovaná, dvojito slepá, placebom kontrolovaná štúdia fázy III trvajúca 2 roky u 1 272 pacientov (n=425 pri 0,5 mg, 429 pri 1,25 mg, 418 pri placebe). Hodnoty mediánu východiskových charakteristických znakov boli: vek 37 rokov, trvanie ochorenia 6,7 roka a skóre EDSS 2,0. Záverečné výsledky sú uvedené v Tabuľke 1. Nepreukázali sa žiadne významné rozdiely medzi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg ani pri jednom z ukazovateľov.

Tabuľka 1 Štúdia D2301 (FREEDOMS): hlavné výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinické ukazovatele		
Frekvencia relapsov za rok (primárny ukazovateľ)	0,18**	0,40
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	70 %**	46 %
Podiel s progresiou invalidizácie potvrdenou po 3 mesiacoch†	17 %	24 %
Pomer rizika (95 % IS)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Ukazovatele MRI		
Medián (priemer) počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií počas 24 mesiacov	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medián (priemer) počtu Gd-zvýrazňujúcich sa lézií po 24 mesiacoch	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medián (priemer) % zmeny objemu mozgu počas 24 mesiacov	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresia invalidizácie definovaná ako zvýšenie EDSS o 1 bod potvrdená o 3 mesiace neskôr.		
** p<0,001, *p<0,05 v porovnaní s placebom		
Všetky analýzy klinických ukazovateľov boli hodnotené pri liečebnom zámere (intent-to-treat). Analýzy MRI používali vyhodnotiteľný súbor údajov.		

Pacienti, ktorí ukončili 24 mesiacov základnej štúdie FREEDOMS, mohli byť zaradení do extenzie (D2301E1) so zaslepenou dávkou a dostávať fingolimod. Celkovo sa extenzie zúčastnilo 920 pacientov (n=331 pokračovalo s 0,5 mg, 289 pokračovalo s 1,25 mg, 155 prešlo z placeba na 0,5 mg a 145 prešlo z placeba na 1,25 mg). Po 12 mesiacoch (36. mesiac) bolo ešte stále zaradených 856 pacientov (93 %). Medzi 24. a 36. mesiacom frekvencia relapsov za rok (ARR) u pacientov, ktorí

dostávali 0,5 mg fingolimodu v základnej štúdii a zostali na dávke 0,5 mg, bola 0,17 (0,21 v základnej štúdii). ARR u pacientov, ktorí prešli z placebo na 0,5 mg fingolimodu, bola 0,22 (0,42 v základnej štúdii).

Porovnateľné výsledky sa zistili v opakovanej randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej štúdii fingolimodu fázy III trvajúcej 2 roky u 1 083 pacientov s RRMS (n=358 pri 0,5 mg, 370 pri 1,25 mg, 355 pri placebe) (D2309; FREEDOMS 2). Medián východiskových charakteristických hodnôt: vek 41 rokov, trvanie choroby 8,9 rokov, skóre EDSS 2,5.

Tabuľka 2 Štúdia D2309 (FREEDOMS): hlavné výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinické ukazovatele		
Frekvencia relapsov za rok (primárny ukazovateľ)	0,21**	0,40
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	71,5 %**	52,7 %
Podiel s progresiou invalidizácie potvrdenou po 3 mesiacoch†	25 %	29 %
Pomer rizika (95 % IS)	0,83 (0,61, 1,12)	
Ukazovatele MRI		
Medián (priemer) počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií počas 24 mesiacov	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medián (priemer) počtu Gd-zvýrazňujúcich sa lézií po 24 mesiacoch	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medián (priemer) % zmeny objemu mozgu počas 24 mesiacov	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresia invalidizácie definovaná ako zvýšenie EDSS o 1 bod potvrdená o 3 mesiace neskôr ** p<0,001 v porovnaní s placebom Všetky analýzy klinických ukazovateľov boli hodnotené pri liečebnom zámere (intent-to-treat). Analýzy MRI používali vyhodnotiteľný súbor údajov.		

Štúdia D2302 (TRANSFORMS) bola randomizovaná, dvojito slepá, dvojito maskovaná, účinným liekom (interferón beta-1a) kontrolovaná štúdia fázy III trvajúca 1 rok u 1 280 pacientov (n=429 pri 0,5 mg, 420 pri 1,25 mg, 431 pri interferóne beta-1a 30 µg podávanom intramuskulárnou injekciou raz za týždeň). Hodnoty mediánu východiskových charakteristických znakov boli: vek 36 rokov, trvanie ochorenia 5,9 roka a skóre EDSS 2,0. Záverečné výsledky sú uvedené v Tabuľke 3. Pri ukazovateľoch štúdie sa nepreukázali žiadne významné rozdiely medzi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg.

Tabuľka 3 Štúdia D2302 (TRANSFORMS): hlavné výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta- 1a, 30 µg
Klinické ukazovatele		
Frekvencia relapsov za rok (primárny ukazovateľ)	0,16**	0,33
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 12 mesiacoch	83 %**	71 %
Podiel s progresiou invalidizácie potvrdenou po 3 mesiacoch†	6 %	8 %
Pomer rizika (95 % IS)	0,71 (0,42, 1,21)	
Ukazovatele MRI		
Medián (priemer) počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií počas 12 mesiacov	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medián (priemer) počtu Gd-zvýrazňujúcich sa lézií po 12 mesiacoch	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medián (priemer) % zmeny objemu mozgu počas 12 mesiacov	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progresia invalidizácie definovaná ako zvýšenie EDSS o 1 bod potvrdená o 3 mesiace neskôr. * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ v porovnaní s interferénom beta-1a Všetky analýzy klinických ukazovateľov boli hodnotené pri liečebnom zámere (intent-to-treat). Analýzy MRI používali vyhodnotiteľný súbor údajov.		

Pacienti, ktorí ukončili 12 mesiacov základnej štúdie TRANSFORMS, mohli byť zaradení do extenzie (D2302E1) so zaslepenou dávkou a dostávať fingolimod. Celkovo sa extenzie zúčastnilo 1 030 pacientov, avšak 3 z týchto pacientov nedostali liečbu ($n=356$ pokračovalo s 0,5 mg, 330 pokračovalo s 1,25 mg, 167 prešlo z interferónu beta-1a na 0,5 mg a 174 z interferónu beta-1a na 1,25 mg). Po 12 mesiacoch (24. mesiac) bolo ešte stále zaradených 882 pacientov (86 %). Medzi 12. a 24. mesiacom ARR u pacientov, ktorí dostávali 0,5 mg fingolimodu v základnej štúdii a zostali na dávke 0,5 mg, bola 0,20 (0,19 v základnej štúdii). ARR u pacientov, ktorí prešli z interferónu beta-1a na 0,5 mg fingolimodu, bola 0,33 (0,48 v základnej štúdii).

Zlúčené výsledky štúdií D2301 a D2302 ukázali zhodný a štatisticky významný pokles frekvencie relapsov prerátanej na rok v porovnaní s komparátorom v podskupinách definovaných pohlavím, vekom, predchádzajúcou liečbou sclerosis multiplex a východiskovou aktivitou ochorenia alebo stupňom invalidizácie.

Ďalšie analýzy údajov z klinických skúšaní ukazujú zhodné účinky liečby u podskupín pacientov s vysoko aktívnou relaps-remitujúcou sclerosis multiplex.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť dávok fingolimodu 0,25 mg alebo 0,5 mg podávaných raz denne (dávka určená na základe telesnej hmotnosti a merania expozície) sa stanovili u pediatrických pacientov vo veku 10 až <18 rokov s relaps-remitujúcou sclerosis multiplex.

Štúdia D2311 (PARADIGMS) bola dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, účinným liekom kontrolovaná štúdia s premenlivým trvaním do 24 mesiacov, s 215 pacientmi vo veku 10 až <18 rokov ($n=107$ liečených fingolimodom, 108 liečených interferénom beta-1a 30 µg podávaným intramuskulárnou injekciou raz týždenne).

Hodnoty mediánu východiskových charakteristík boli: vek 16 rokov, medián trvania choroby 1,5 roka a skóre EDSS 1,5. Väčšina pacientov mala stupeň 2 alebo vyšší podľa Tannera (94,4 %) a hmotnosť >40 kg (95,3 %). Celkovo 180 (84 %) pacientov ukončilo základnú fázu liečby skúšaným liekom ($n=99$ [92,5 %] fingolimodom, 81 [75 %] interferénom beta-1a). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4 Štúdia D2311 (PARADIGMS): hlavné výsledky

	Fingolimod 0,25 mg alebo 0,5 mg	Interferón beta-1a 30 µg
Klinické ukazovatele	N=107	N=107 [#]
Frekvencia relapsov za rok (primárny ukazovateľ)	0,122**	0,675
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	85,7**	38,8
Ukazovatele MRI		
Výskyt nových alebo novo sa zväčšujúcich T2-lézií za rok	n=106	n=102
Upravený priemer	4,393**	9,269
Počet Gd-zvýrazňujúcich sa T1-lézií pripadajúci na sken do 24 mesiacov	n=106	n=101
Upravený priemer	0,436**	1,282
Výskyt atrofie mozgu za rok oproti východiskovému stavu do 24 mesiacov	n=96	n=89
Priemer metódou najmenších štvorcov	-0,48*	-0,80
[#] Jeden pacient randomizovaný na podávanie interferónu beta-1a intramuskulárnou injekciou nebol schopný prehltať dvojito maskovanú medikáciu a ukončil účasť v štúdiu. Pacient bol vylúčený z úplného súboru na analýzu a bezpečnosť. [*] p<0,05, ^{**} p<0,001, v porovnaní s interferónom beta-1a. Všetky analýzy klinických ukazovateľov sa vykonali s úplným súborom na analýzu.		

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje sa získali u zdravých dospelých dobrovoľníkov, dospelých pacientov po transplantácii obličky a u dospelých pacientov so sclerosis multiplex.

Farmakologicky aktívny metabolit zodpovedný za účinnosť je fingolimodfosfát.

Absorpcia

Absorpcia fingolimodu je pomalá (t_{max} 12-16 hodín) a rozsiahla ($\geq 85\%$). Zdanlivá absolútna perorálna biologická dostupnosť je 93 % (95 % interval spoľahlivosti: 79-111 %). Koncentrácie v krvi v rovnovážnom stave sa dosiahnu do 1 až 2 mesiacov pri podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 10-násobne vyššie ako po začiatkovej dávke.

Požitie jedla nemení C_{max} alebo expozíciu (AUC) fingolimodu. C_{max} fingolimodfosfátu sa mierne znížila o 34 %, ale AUC sa nezmenila. Fingolimod Accord možno preto užívať bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Fingolimod sa vo veľkej miere distribuuje do červených krviniek, s podielom 86 % v krvinkách. Fingolimodfosfát má nižšie, <17 % vychytávanie krvinkami. Fingolimod a fingolimodfosfát sa vo veľkej miere viažu na bielkoviny (>99 %).

Fingolimod sa v značnej miere distribuuje do tkanív organizmu, s distribučným objemom približne 1 200±260 litrov. Štúdia so štyrmi zdravými osobami, ktoré dostali intravenózne jednorazovú dávku rádioaktívne značeného analógu fingolimodu, preukázala penetráciu fingolimodu do mozgu. V štúdiu s 13 pacientmi so sclerosis multiplex, ktorí dostávali fingolimod 0,5 mg/deň, stredné množstvo fingolimodu (a fingolimodfosfátu) v ejakuláte semena bolo v rovnovážnom stave približne 10 000-krát nižšie ako perorálne podávaná dávka (0,5 mg).

Biotransformácia

Fingolimod sa u ľudí transformuje reverzibilnou stereoselektívnou fosforyláciou na farmakologicky aktívny (S)-enantiomér fingolimodfosfátu. Fingolimod sa eliminuje oxidatívnou biotransformáciou katalyzovanou najmä prostredníctvom CYP4F2 a možno iných izoenzýmov a následnou degradáciou, podobnou ako pri mastných kyselinách, na neaktívne metabolity. Pozorovala sa aj tvorba farmakologicky neaktívnych nepolárnych ceramidových analógov fingolimodu. Hlavný enzým, ktorý sa podieľa na metabolizme fingolimodu, je čiastočne identifikovaný, a môže to byť buď CYP4F2, alebo CYP3A4.

Po jednorazovej perorálnej dávke [^{14}C] fingolimodu sú hlavnými zložkami v krvi, ktoré súvisia s fingolimodom, ako sa usudzuje z ich podielu na AUC všetkých rádioaktívne značených zložiek až do 34 dní po podaní, samotný fingolimod (23 %), fingolimodfosfát (10 %) a neaktívne metabolity (metabolit charakteru karboxylovej kyseliny M3 (8 %), ceramidový metabolit M29 (9 %) a ceramidový metabolit M30 (7 %)).

Eliminácia

Klírens fingolimodu z krvi je $6,3 \pm 2,3$ l/h a priemerný zdanlivý terminálny eliminačný polčas ($t_{1/2}$) je 6-9 dní. Hladiny fingolimodu a fingolimodfosfátu v krvi klesajú v záverečnej fáze paralelne, čoho dôsledkom sú podobné polčasy oboch látok.

Po perorálnom podaní sa asi 81 % dávky pomaly vylúči močom ako neaktívne metabolity. Fingolimod a fingolimodfosfát sa močom nevylučujú v nezmenenej forme, ale sú hlavnými zložkami v stolici, pričom množstvo každého z nich predstavuje menej ako 2,5 % dávky. Po 34 dňoch sa nájde 89 % podanej dávky.

Linearita

Koncentrácie fingolimodu a fingolimodfosfátu po opakovanom podávaní dávok 0,5 mg alebo 1,25 mg raz denne sa zjavne zvyšujú úmerne dávke.

Charakteristika u osobitných skupín pacientov

Pohlavie, etnický pôvod a porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika fingolimodu a fingolimodfosfátu sa neliši u mužov a žien, u pacientov rôzneho etnického pôvodu, alebo u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U osôb s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A, B a C podľa Childa-Pugha) sa nepozorovala zmena $C_{\max}$ fingolimodu, ale AUC fingolimodu sa príslušne zvýšila o 12 %, 44 % a 103 %. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa $C_{\max}$ fingolimodfosfátu znížila o 22 % a AUC sa podstatne nezmenila. Farmakokinetika fingolimodfosfátu sa nehodnotila u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Zdanlivý polčas eliminácie fingolimodu nie je zmenený u osôb s ľahkou poruchou funkcie pečene, ale predlžuje sa asi o 50 % u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Fingolimod sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3). Liečba fingolimodom sa má začať opatrne u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Klinické skúsenosti a údaje o farmakokinetike u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené. Fingolimod Accord sa má používať opatrne u 65-ročných a starších pacientov (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starších) sa koncentrácie fingolimodfosfátu zjavne zvyšujú úmerne dávke medzi 0,25 mg a 0,5 mg.

Koncentrácia fingolimodfosfátu v rovnovážnom stave je približne o 25 % nižšia u pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starších) po podaní 0,25 mg alebo 0,5 mg fingolimodu v porovnaní s koncentráciou u dospelých pacientov liečených fingolimodom 0,5 mg raz denne.

Nie sú dostupné údaje u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil fingolimodu sa vyhodnotil u myší, potkanov, psov a opíc. Hlavnými cieľovými orgánmi boli lymfatický systém (lymfopénia a atrofia lymfatických orgánov), pľúca (zvýšená hmotnosť, hypertrofia hladkého svalstva v oblasti bronchoalveolárneho prechodu) a srdce (negatívny chronotropný účinok, zvýšenie krvného tlaku, perivaskulárne zmeny a degenerácia myokardu) u viacerých druhov; krvné cievy (vaskulopatia) iba u potkanov v dávkach 0,15 mg/kg a vyšších v štúdiu trvajúcej 2 roky, čo predstavuje približne 4-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dennej dávke 0,5 mg.

Dôkazy karcinogenity sa nepozorovali v biologickom stanovení trvajúcom 2 roky na potkanoch pri perorálnych dávkach fingolimodu až do maximálnej tolerovanej dávky 2,5 mg/kg, čo predstavuje približne 50-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dávke 0,5 mg. Avšak v štúdiu na myšiach trvajúcej 2 roky sa zaznamenal zvýšený výskyt malígneho lymfómu pri dávkach 0,25 mg/kg a vyšších, čo predstavuje približne 6-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dennej dávke 0,5 mg.

Fingolimod nebol mutagénny ani klastogénny v štúdiách na zvieratách.

Fingolimod nemal vplyv na počet/pohyblivosť spermií alebo na fertilitu u samcov a samíc potkana až do najvyššej testovanej dávky (10 mg/kg), čo predstavuje približne 150-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dennej dávke 0,5 mg.

Fingolimod bol teratogénny u potkanov pri dávkach 0,1 mg/kg alebo vyšších. Expozícia liečivu u potkanov pri tejto dávke bola podobná ako u pacientov pri terapeutickej dávke (0,5 mg). Najčastejšie malformácie vnútorných orgánov u plodov zahŕňali pretrvávajúci truncus arteriosus a defekt medzikomorovej priehradky. Teratogénny potenciál u králikov nebolo možné úplne stanoviť, ale zvýšená úmrtnosť embryí a fetov sa pozorovala pri dávkach 1,5 mg/kg a vyšších a pokles počtu životaschopných fetov a spomalenie rastu fetov sa pozorovali pri 5 mg/kg. Expozícia liečivu u králikov pri týchto dávkach bola podobná ako u pacientov.

U potkanov sa znížilo prežívanie mláďat generácie F1 vo včasnom popôrodnom období pri dávkach, ktoré neboli toxické pre matky. Avšak podávanie fingolimodu neovplyvnilo telesnú hmotnosť, vývin, správanie a fertilitu generácie F1.

Fingolimod sa pri podávaní počas laktácie vylučoval do mlieka zvierat v koncentráciách 2- až 3-násobne vyšších, ako sa zistili v plazme matiek. Fingolimod a jeho metabolity prestupovali placentárnu bariéru u gravidných králikov.

Štúdie na mladých zvieratách

Výsledky dvoch štúdií toxicity na mladých potkanoch ukázali malé účinky na neurobehaviorálnu odpoveď, spomalené pohlavné dozrievanie a zníženu imunitnú odpoveď na opakovanú stimuláciu hemocyanínom z *Megathura crenulata* (KLH, keyhole limpet haemocyanin), čo sa nepovažovalo za nežiaduce. Celkovo boli účinky súvisiace s podávaním fingolimodu u mladých zvierat porovnateľné s účinkami pozorovanými u dospelých potkanov pri podobných veľkostiach dávok, s výnimkou zmien

hustoty minerálov v kostiach a neurobehaviorálnej poruchy (znížená úľaková reakcia na sluchový podnet), ktoré sa pozorovali pri dávkach 1,5 mg/kg a vyšších u mladých zvierat, ako aj neprítomnosťou hypertrofie hladkého svalstva v pľúcach mladých potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Predželatínovaný škrob
Stearát horečnatý

Telo kapsuly

Želatína
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)

Atrament na potlač

Šelak (E904)
Propylénglykol (E1520)
Hydroxid draselný
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové blistrové balenia obsahujúce 7, 28 alebo 98 tvrdých kapsúl.
PVC/PVDC/hliníkové perforované blistrové balenie s jednotlivými dávkami obsahujúce 7x 1, 28 x 1 alebo 98 x 1 tvrdú kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/20/1450/001-006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. júna 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice,
Poľsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Fingolimod Accord na trh v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku dohodnúť s národnou kompetentnou autoritou na obsahu a formáte edukačného

programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Fingolimod Accord na trhu, sa všetkým lekárom, ktorí majú v úmysle predpisovať Fingolimod Accord, poskytol aktualizovaný balík informácií pre lekára obsahujúci:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)
2. Kontrolný zoznam pre lekára pre dospelých a pediatrických pacientov pred predpísaním lieku Fingolimod Accord
3. Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa, ktorá má byť poskytnutá všetkým pacientom, ich rodičom (alebo právnym zástupcom) a opatrovateľom
4. Špecifická tehotenská informačná karta pre pacienta, ktorá má byť poskytnutá všetkým pacientom, ich rodičom (alebo právnym zástupcom) a opatrovateľom podľa potreby

Kontrolný zoznam pre lekára

Kontrolný zoznam pre lekára má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Požiadavky na sledovanie pri začatí liečby:

Pred prvou dávkou

- o Nasnímať východiskové EKG pred podaním prvej dávky lieku Fingolimod Accord;
- o Zmerať krvný tlak pred podaním prvej dávky lieku Fingolimod Accord;
- o Urobiť vyšetrenie pečenejových funkcií, vrátane hladiny transamináz a bilirubínu pred (do 6 mesiacov) začatím liečby;
- o Dohodnúť oftalmologické vyšetrenie pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord u pacientov s diabetes mellitus alebo s anamnézou uveitídy.
- o Potvrdiť negatívny výsledok testu na graviditu pred začatím liečby.

Do 6 hodín po podaní prvej dávky

- o Sledovať pacienta počas prvých 6 hodín po podaní prvej dávky lieku Fingolimod Accord pre príznaky a prejavy bradykardie, vrátane kontroly tepovej frekvencie a krvného tlaku každú hodinu. Odporúča sa kontinuálne monitorovanie EKG v reálnom čase;
- o Nasnímať EKG po 6 hodinách sledovania.

>6 až 8 hodín po prvej dávke

- o Pokiaľ je hodnota srdcovej frekvencie najnižšia po 6 hodinách od podania prvej dávky, sledovanie sa má predĺžiť aspoň o 2 hodiny, až do opätovného zvýšenia srdcovej frekvencie.

- Odporúčanie pre opätovné začatie liečby liekom Fingolimod Accord po prerušení podávania: Rovnaké sledovanie pri prvej dávke ako pri začatí liečby sa odporúča, keď sa podávanie preruší na:
 - o jeden deň alebo viac počas prvých 2 týždňov liečby;
 - o viac ako 7 dní počas 3. a 4. týždňa liečby;
 - o viac ako 2 týždne po najmenej 1 mesiaci liečby.
- Odporúčanie pre nočné sledovanie po podaní prvej dávky (alebo ak sa sledovanie pri prvej dávke týka opätovného začatia liečby):
 - o Predĺžiť sledovanie srdcovej frekvencie v zdravotníckom zariadení aspoň cez noc až do úpravy nálezu u pacientov vyžadujúcich farmakologickú intervenciu počas sledovania po

- začatí/opätovnom začatí liečby. Sledovanie pri prvej dávke opakovať po druhej dávke lieku Fingolimod Accord;
- o Predĺžiť sledovanie srdcovej frekvencie v zdravotníckom zariadení aspoň cez noc až do úpravy nálezu u pacientov:
 - S tretím stupňom AV blokády, kedykoľvek sa vyskytne;
 - U ktorých je po 6 hodinách:
 - a. Srdcová frekvencia <45 bpm, <55 bpm u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, alebo <60 bpm u pediatrických pacientov vo veku od 10 do 12 rokov;
 - b. Novovzniknutá AV blokáda druhého alebo vyššieho stupňa;
 - c. QTc interval ≥ 500 msek.
 - Fingolimod Accord je kontraindikovaný u pacientov so:
 - o Známym syndrómom imunodeficiencie;
 - o Zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií, vrátane pacientov s oslabenou imunitou (vrátane tých, ktorí v súčasnosti dostávajú imunosupresívnu liečbu alebo ktorí majú imunitu oslabenú predchádzajúcou liečbou);
 - o Závažnými aktívnymi infekciami, aktívnymi chronickými infekciami (hepatitída, tuberkulóza);
 - o Známymi aktívnymi malignitami;
 - o Závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha);
 - o V predchádzajúcich 6 mesiacoch s infarktomyokardu (MI), nestabilnou anginou pectoris, mŕtvicou/prechodným ischemickým záchvatom (TIA), dekompenzovaným zlyhávaním srdca (ktoré si vyžaduje hospitalizáciu) alebo so zlyhávaním srdca triedy III/IV podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association);
 - o Závažnými srdcovými arytmiami, ktoré si vyžadujú liečbu antiarytmickými liekmi triedy Ia alebo triedy III;
 - o Druhým stupňom átrioventrikulárnej blokády typu Mobitz II alebo s tretím stupňom AV blokády alebo sick-sinus syndrómom, ak nemajú kardiostimulátor;
 - o Východiskovým QTc intervalom ≥ 500 ms;
 - o U tehotných žien a žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu;
 - o Precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
 - Fingolimod Accord nie je odporúčaný u pacientov s:
 - o Sino-atriálnym srdcovým blokom;
 - o Predĺžením QTc >470 msek (dospelí pacienti ženského pohlavia) QTc >460 msek (pediatrickí pacienti ženského pohlavia) alebo >450 msek (pediatrickí a dospelí pacienti mužského pohlavia);
 - o Anamnézou zástavy srdca;
 - o Závažného spánkového apnoe;
 - o Anamnézou symptomatickej bradykardie;
 - o Anamnézou opakovanej synkopy;
 - o Nekontrolovanou hypertenziou.

Liečbu liekom Fingolimod Accord u týchto pacientov je možné zvážiť iba, ak očakávaný prínos preváži možné riziká, pričom je nutná konzultácia s kardiológom pre určenie adekvátneho monitorovania, odporúča sa aspoň predĺženie monitorovania aj cez noc.

- Fingolimod Accord sa neodporúča u pacientov súčasne užívajúcich lieky znižujúce srdcovú frekvenciu. Liečbu liekom Fingolimod Accord u týchto pacientov je možné zvážiť iba, ak očakávaný prínos preváži možné riziká, pričom je nutná konzultácia s kardiológom ohľadom prechodu na lieky neznižujúce srdcovú frekvenciu alebo, ak to nie je možné, určenie adekvátneho monitorovania. Odporúča sa aspoň predĺžené monitorovanie cez noc.
- Fingolimod Accord znižuje počet lymfocytov v periférnej krvi. Počet periférnych lymfocytov (kompletný krvný obraz) je potrebné skontrolovať u všetkých pacientov pred začatím liečby

(počas 6 mesiacov alebo po ukončení predchádzajúcej liečby) a monitorovať počas liečby liekom Fingolimod Accord. Liečba sa má prerušiť, ak sa potvrdí počet lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$. Pri opätovnom začatí liečby liekom Fingolimod Accord sa má použiť schválené dávkovanie 0,5 mg raz denne (alebo 0,25 mg raz denne u pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg). Iné režimy dávkovania neboli schválené.

- Fingolimod Accord má imunosupresívny účinok, ktorý u pacientov zvyšuje náchylnosť na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií, ktoré môžu byť fatálne, a zvyšuje riziko vzniku lymfómov (vrátane mycosis fungoides) a iných malignít, najmä kože. Dohľad by mal zahŕňať ostražitosť na kožné malignity aj mycosis fungoides. Lekári majú dôsledne monitorovať pacientov, zvlášť tých, ktorí majú súbežné ochorenia alebo pri známych faktoroch, ako je predchádzajúca imunosupresívna liečba. Pri podozrení na takéto riziko má lekár zvážiť ukončenie liečby v danom individuálnom prípade.
 - U pacientov so závažnou aktívnou infekciou je potrebné liečbu odložiť až do jej vymiznutia. Má sa zvážiť prerušenie liečby počas závažných infekcií. Cytostatická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba sa nemá podávať súbežne pre riziko aditívnych účinkov na imunitný systém. Z rovnakého dôvodu sa má starostlivo zvážiť rozhodnutie podať dlhodobú súbežnú liečbu kortikosteroidmi.
 - Odporúča sa ostražitosť vzhľadom na bazocelulárny karcinóm a iné kožné nádory, vrátane malígneho melanómu, skvamocelulárneho karcinómu, Kaposiho sarkómu a karcinómu z Merkelových buniek, s vyšetrením kože pred začiatkom liečby a potom každých 6 až 12 mesiacov na základe klinického uvažovania. Pri nájdení podozrivých lézií sa má pacient odporučiť na vyšetrenie dermatológom. Pacientov varujte pred vystavovaním sa slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti sa nemajú súbežne liečiť fototerapiou UVB-žiarením alebo PUVA-fotochemoterapiou.
- Poučte pacientov, aby okamžite hlásili príznaky a prejavy infekcií svojmu predpisujúcemu lekárovi počas liečby liekom Fingolimod Accord a dva mesiace po jej skončení.
 - Ihneď sa musí stanoviť diagnóza u pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi encefalitíde, meningitíde alebo meningoencefalitíde, a ak je diagnostikovaná, začnite vhodnú liečbu.
 - Počas liečby liekom Fingolimod Accord sa zaznamenali závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobené vírusmi herpes simplex (HSV) a VZV.
 - Hlásenia kryptokokovej meningitídy (niekedy fatálnej) sa zaznamenali po 2-3 rokoch liečby, hoci presný vzťah s trvaním liečby nie je známy.
 - Prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) sa vyskytli po približne 2-3 rokoch podávania ako monoterapie, hoci presný vzťah s trvaním liečby nie je známy. Lekári musia pozorne sledovať klinické príznaky alebo nálezy MRI, ktoré môžu naznačovať PML. Pri podozrení na PML sa má liečba liekom Fingolimod Accord prerušiť až do vylúčenia PML.
 - Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená po uvedení na trh. Skrining rakoviny, vrátane Pap testu a vakcinácia proti HPV pre pacientov sa odporúča ako pri štandardnej starostlivosti.
 - Osobitné odporúčania pre vakcináciu pacientov, ktorí začínajú liečbu liekom Fingolimod Accord. Otestujte stav protilátok proti vírusu varicella zoster (VZV) u pacientov, ktorí nemajú ovčie kiahne v anamnéze potvrdené zdravotníckym pracovníkom alebo

dokumentovaný úplný cyklus vakcinácie proti varicеле. Pri negatívnom výsledku sa odporúča úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicеле a začiatok liečby sa má odložiť o 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie.

- Kompletné oftalmologické vyšetrenie treba zväžiť:
 - o 3-4 mesiace po začatí liečby liekom Fingolimod Accord na včasné zistenie poškodenia zraku spôsobeného makulárnym edémom vyvolaným liekom.
 - o Počas liečby liekom Fingolimod Accord u pacientov s diabetes mellitus alebo uveitídou v anamnéze.
- Fingolimod Accord je teratogénny. Je kontraindikovaný u žien v reprodukčnom veku (vrátane dospelých dievčat), ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu a u gravidných žien.
 - o Negatívny výsledok testu na graviditu musí byť potvrdený pred začatím liečby a musí sa opakovať v primeraných intervaloch.
 - o Lekári musia pred zahájením liečby a následne v pravidelných intervaloch poučiť ženy v reprodukčnom veku, vrátane dospelých dievčat, ich rodičov (alebo zákonných zástupcov) a opatrovateľov o závažnom riziku lieku Fingolimod Accord pre plod prostredníctvom špecifickej tehotenskej informačnej karty pre pacienta.
 - o Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a dva mesiace po skončení liečby.
 - o Ženy nesmú otehotnieť počas liečby. Ak pacientka otehotnie počas liečby, Fingolimod Accord sa musí vysadiť. Ak sa ukončí liečba liekom Fingolimod Accord z dôvodu gravidity alebo plánovania gravidity, je potrebné vziať do úvahy možný návrat aktivity ochorenia. Pacientkám je potrebné poskytnúť lekársku pomoc týkajúcu sa rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou liekom Fingolimod Accord a vykonať ultrasonografické vyšetrenia.
 - o Fingolimod Accord sa musí vysadiť 2 mesiace pred plánovanou graviditou.
- Zaznamenali sa prípady akútneho zlyhania pečene vyžadujúce si transplantáciu pečene a klinicky významného poškodenia pečene. Funkciu pečene je preto potrebné starostlivo sledovať.
 - o Pred začatím liečby majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov) hladiny aminotransferáz a bilirubínu.
 - o Ak nie sú prítomné klinické príznaky, majú sa počas liečby monitorovať pečeneové aminotransferázy a sérový bilirubín v 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a potom pravidelne do 2 mesiacov po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord.
 - o Počas liečby, ak nie sú prítomné klinické príznaky a ak sú pečeneové aminotransferázy vyššie ako 3, ale nižšie ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) bez zvýšenia sérového bilirubínu, má sa začať častejšie sledovanie vrátane merania sérového bilirubínu a alkalického fosfatázy (ALP), aby sa zistilo, či dôjde k ďalšiemu zvýšeniu a aby sa rozlíšila prítomnosť alternatívnej etiológie hepatálnej dysfunkcie. Ak sú pečeneové aminotransferázy najmenej 5-násobok ULN alebo najmenej 3-násobok ULN spojené s akýmkoľvek zvýšením sérového bilirubínu, je potrebné liečbu liekom Fingolimod Accord ukončiť. Monitorovanie pečene má pokračovať. Ak sa sérové hladiny vrátia do normálu (vrátane zistenia alternatívnej príčiny hepatálnej dysfunkcie), môže sa liečba liekom Fingolimod Accord znovu začať na základe starostlivého posúdenia pomeru prínosu a rizika pre pacienta.
- Funkciu pečene je potrebné monitorovať po 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby liekom Fingolimod Accord a neskôr v pravidelných intervaloch, pričom sa má použiť schválené dávkovanie 0,5 mg raz denne (alebo 0,25 mg raz denne u pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg). Iné režimy dávkovania neboli schválené.

- Po uvedení lieku na trh sa u niektorých pacientov, ktorí ukončili liečbu liekom Fingolimod Accord, zriedkavo pozorovalo závažné zhoršenie choroby. Do úvahy treba vziať možnosť recidívy výnimočne vysokej aktivity choroby.
- Hlásené boli prípady epileptických záchvatov vrátane status epilepticus. Lekári majú venovať pozornosť epileptickým záchvatom, najmä u pacientov so základným ochorením alebo s epilepsiou v anamnéze alebo v rodinnej anamnéze.
- Lekári majú každoročne prehodnotiť pomer prínosu a rizika liečby liekom Fingolimod Accord u každého pacienta, obzvlášť u pediatrických pacientov.
- Lekári majú poskytnúť pacientom/rodičom/opatrovateľom príručku pre pacienta/rodičov/opatrovateľa a špecifickú tehotenskú informačnú kartu pre pacienta.

Profil bezpečnosti u pediatrických pacientov je celkovo podobný ako u dospelých pacientov, preto sa upozornenia a bezpečnostné opatrenia pre dospelých vzťahujú aj na pediatrických pacientov.

Osobitne musia lekári pri pediatrických pacientoch tiež:

- o určiť stupeň podľa Tannera a stanoviť výšku a telesnú hmotnosť ako súčasť štandardnej starostlivosti.
- o robiť kardiovaskulárny monitoring.
- o pri prvej dávke a pri zmene dennej dávky z 0,25 mg na 0,5 mg urobiť bezpečnostné opatrenia kvôli riziku bradyarytmie.
- o monitorovať pacientov na prejavy a príznaky depresie a úzkosti.
- o s osobitným dôrazom poučiť pacientov o dodržiavaní režimu užívania a o nesprávnom užívaní lieku, najmä o prerušení liečby a o potrebe opakovaného kardiovaskulárneho monitorovania.
- o s osobitným dôrazom poučiť pacientov o imunosupresívnych účinkoch lieku Fingolimod Accord.
- o zvážiť kompletné zaočkovanie pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord.
- o poskytnúť pokyny na sledovanie epileptických záchvatov.

Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa

Príručka pre pacienta/rodičov/opatrovateľa má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Čo je Fingolimod Accord a ako účinkuje;
- Čo je roztrúsená skleróza;
- Pacienti si musia dôkladne prečítať písomnú informáciu pred začiatkom liečby a musia si ju uschovať pre prípad, ak sa k nej budú potrebovať vrátiť počas liečby;
- Potrebu hlásiť nežiaduce reakcie;
- Pacient musí mať nasnímané vstupné EKG a zmeraný krvný tlak pred podaním prvej dávky lieku Fingolimod Accord;
- Srdcová frekvencia sa musí monitorovať počas 6 hodín alebo ešte dlhšie po podaní prvej dávky lieku Fingolimod Accord, vrátane merania pulzu a tlaku krvi každú hodinu. Pacientov možno monitorovať kontinuálnym EKG počas prvých 6 hodín. Treba tiež nasnímať EKG po 6 hodinách a za určitých okolností sledovať v nemocnici aj cez noc.
- Pacienti musia zatelefonovať lekárovi v prípade prerušenia liečby, pretože monitorovanie pri 1. dávke sa možno bude musieť zopakovať v závislosti od toho, koľko trvá prerušenie podávania a koľko času uplynulo od začatia liečby liekom Fingolimod Accord.
- Pacienti musia okamžite hlásiť príznaky a prejavy naznačujúce nízku srdcovú frekvenciu (ako napr. závraty, točenie hlavy, nevoľnosť a búšenie srdca) po prvom podaní lieku Fingolimod Accord.
- Fingolimod Accord sa neodporúča u pacientov s ochorením srdca alebo u pacientov súčasne užívajúcich lieky, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu a povinnosť hlásiť ktorémukoľvek ošetrovateľovi liečbu liekom Fingolimod Accord, vrátane nasledujúcich:
 - o Bolesť hlavy sprevádzaná meraním šije, citlivosť na svetlo, horúčka, príznaky podobné

- chrípke, nutkanie na vracanie, vyrážky, pásový opar a/alebo zmätenosť alebo záchvaty (kŕče) (môžu to byť príznaky zápalu mozgových blán a/alebo mozgu spôsobené hubovou alebo vírusovou infekciou);
 - o Príznaky ako slabosť, zmeny zraku alebo nové/zhoršujúce sa prejavy SM (môžu to byť príznaky progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie [PML]).
- Príznaky a prejavy infekcií, ktoré majú byť okamžite hlásené predpisujúcemu lekárovi počas liečby liekom Fingolimod Accord a dva mesiace po jej skončení.
- Predpisujúci lekár zváži potrebu skríningu rakoviny, vrátane Pap testu a vakcinácie proti HPV pri štandardnej starostlivosti.
- Požiadavka okamžite hlásiť príznaky zhoršenia zraku predpisujúcemu lekárovi počas liečby liekom Fingolimod Accord a dva mesiace po jej skončení.
- Fingolimod Accord je teratogénny. Ženy v reprodukčnom veku, vrátane dospelých dievčat musia:
 - o Byť od svojho lekára pred začiatkom liečby a následne v pravidelných intervaloch informované o závažných rizikách liečby liekom Fingolimod Accord pre plod a o kontraindikácii pre tehotné ženy a ženy v plodnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu prostredníctvom špecifickej tehotenskej informačnej karty pre pacienta.
 - o Mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord.
 - o Užívať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň dva mesiace po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord.
 - o Okamžite nahlásiť predpisujúcemu lekárovi graviditu (plánovanú aj neplánovanú) počas liečby a počas aspoň dvoch mesiacov po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord.
- Vyšetrenia pečenečných funkcií sa musia vykonať po 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby liekom Fingolimod Accord a neskôr v pravidelných intervaloch do 2 mesiacov po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord. Pacienti musia informovať svojho lekára, ak si všimnú zožltnutie kože alebo očných bielok, neobvykle tmavý moč, bolesť na pravej strane v oblasti brucha, únavu, pocit menšieho hladu ako obvykle alebo nevysvetliteľné nutkanie na vracanie alebo vracanie, pretože to môžu byť prejavy poškodenia pečene.
- U pacientov so sclerosis multiplex liečených liekom Fingolimod Accord boli hlásené prípady rakoviny kože. Pacienti musia ihneď informovať svojho lekára, ak si všimnú akékoľvek hrčky na koži (napr. lesklé, perleťové uzlíky), škvrny alebo otvorené rany, ktoré sa nezahoja po niekoľkých týždňoch. K prejavom rakoviny kože môžu patriť abnormálny rast alebo zmeny tkaniva kože (napr. neobvyklé znamienka), ktorých farba, tvar alebo veľkosť sa časom menia.
- Môže sa vyskytnúť epileptický záchvat. Lekára treba informovať o výskyte epilepsie v minulosti alebo výskyte epilepsii v rodine.
- Ukončenie liečby liekom Fingolimod Accord môže mať za následok návrat aktivity choroby. Lekár rozhodne, či a aké sledovanie potrebuje pacient po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord.

Osobitne pre pediatrických pacientov:

Je potrebné pamätať na nasledujúce dodatočné pokyny:

- lekárom sa odporúča určiť stupeň podľa Tannera a stanoviť výšku a telesnú hmotnosť ako súčasť štandardnej starostlivosti.
- pri prvej dávke lieku Fingolimod Accord a pri zmene dennej dávky z 0,25 mg na 0,5 mg je potrebné urobiť bezpečnostné opatrenia.
- je známe, že depresia a úzkosť sa vyskytujú so zvýšenou frekvenciou u populácie so sclerosis multiplex a boli hlásené aj u pediatrických pacientov liečených liekom Fingolimod Accord.
- potreba kardiovaskulárneho monitorovania.
- pacienti musia dodržiavať režim užívania lieku a vyhnúť sa nesprávnemu užívaniu lieku, najmä s ohľadom na prerušenie liečby a potrebu opakovaného kardiovaskulárneho monitorovania.
- príznaky a prejavy infekcií.
- potreba sledovať epileptické záchvaty.

Špecifická tehotenská informačná karta pre pacienta

Špecifická tehotenská informačná karta pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Fingolimod Accord je kontraindikovaný počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.
- Lekári musia informovať pacientky pred začiatkom liečby a následne v pravidelných intervaloch o teratogénnom riziku lieku Fingolimod Accord a nevyhnutných krokoch na minimalizáciu rizika.
- Pacientky musia používať počas liečby liekom Fingolimod Accord účinnú antikoncepciu.
- Je potrebné vykonať tehotenský test a overiť negatívny výsledok lekárom pred začatím liečby. Test je potrebné opakovať v primeraných intervaloch.
- Pacientky musia byť od lekára informované o nutnosti používania účinnej antikoncepcie počas liečby a 2 mesiace po jej ukončení.
- Lekári poskytnú v prípade gravidity poradenstvo a vyhodnotia výsledky gravidity.
- Ženy nesmú počas liečby otehotnieť. Ak žena otehotnie alebo plánuje otehotnieť, Fingolimod Accord sa musí vysadiť.
- Akonáhle dôjde po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord k zhoršeniu sclerosis multiplex, pacientky musia svojho lekára okamžite informovať.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Fingolimod Accord 0,5 mg tvrdé kapsuly
fingolimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
98 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie
Každú kapsulu prehltnúť vcelku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsuly
fingolimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO JEDNODÁVKOVÉ BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Fingolimod Accord 0,5 mg tvrdé kapsuly
fingolimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 x 1 tvrdá kapsula
28 x 1 tvrdá kapsula
98 x 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie
Každú kapsulu prehltnúť vcelku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Fingolimod Accord 0,5 mg kapsuly
fingolimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Fingolimod Accord 0,5 mg tvrdé kapsuly fingolimod

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Fingolimod Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Fingolimod Accord
3. Ako užívať Fingolimod Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Fingolimod Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Fingolimod Accord a na čo sa používa

Čo je Fingolimod Accord

Liečivo v lieku Fingolimod Accord je fingolimod.

Na čo sa Fingolimod Accord používa

Fingolimod Accord sa používa u dospelých a u detí a dospievajúcich (vo veku 10 rokov a starších) na liečbu roztrúsenej sklerózy s opakujúcimi sa vzplanutiami príznakov choroby (relaps-remitujúcej sclerosis multiplex, SM), presnejšie u:

- Pacientov, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď napriek liečbe SM.
- alebo
- Pacientov, ktorí majú rýchlo sa vyvíjajúcu závažnú SM.

Fingolimod Accord nevylieči SM, ale pomáha znížiť počet relapsov (vzplanutie choroby alebo atak) a spomaliť zhoršovanie telesného postihnutia v dôsledku SM.

Čo je roztrúsená skleróza

SM je chronické (dlhodobé) ochorenie, ktoré postihuje centrálnu nervovú sústavu (CNS) tvorenú mozgom a miechou. Pri SM zápal poškodí ochranný obal (nazývaný myelín) nervových vlákien v CNS a znemožní správne fungovanie nervov. Nazýva sa to demyelinizácia.

Pre relaps-remitujúcu SM sú charakteristické opakované vzplanutia ochorenia (relapsy, ataky) príznakov v nervovom systéme, ktoré sú dôsledkom zápalu v CNS. Príznaky sa u jednotlivých pacientov líšia, ale obvykle zahŕňajú poruchy chôdze, zníženú citlivosť, poruchy videnia alebo narušenú rovnováhu. Príznaky relapsu môžu po skončení relapsu úplne vymiznúť, ale niektoré ťažkosti môžu pretrvávajúť.

Ako Fingolimod Accord účinkuje

Fingolimod Accord pomáha chrániť CNS pred atakmi imunitného systému tým, že znižuje schopnosť niektorých bielych krviniek (lymfocytov) voľne sa pohybovať v tele a bráni im dostať sa do mozgu a miechy. Obmedzuje sa tak poškodenie nervov spôsobené SM. Fingolimod Accord tiež oslabuje niektoré imunitné reakcie vášho tela.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Fingolimod Accord

Neužívajte Fingolimod Accord

- ak máte **zníženú imunitnú odpoveď** (v dôsledku syndrómu imunitnej nedostatočnosti, choroby alebo užívania liekov, ktoré tlmia imunitný systém),
- ak máte **závažnú aktívnu infekciu alebo aktívnu chronickú infekciu**, napr. hepatitídu alebo tuberkulózu,
- ak máte **aktívne nádorové ochorenie**,
- ak máte **závažné ťažkosti s pečeňou**,
- **ak ste za posledných 6 mesiacov mali infarkt srdca, srdcovú angínu, mŕtvicu alebo predzvesť mŕtvice alebo určité typy zlyhávania srdca**,
- ak máte určitý typ **nepravidelného alebo neobvyklého srdcového rytmu** (arytmie), vrátane pacientov, u ktorých elektrokardiogram (EKG) vykazuje predĺžený QT interval pred začatím užívania lieku Fingolimod Accord,
- **ak užívate alebo ste nedávno užívali lieky proti nepravidelnosti srdcového rytmu**, napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón alebo sotalol,
- ak ste **tehotná alebo ste žena v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu**,
- **ak ste alergický na fingolimod alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku** (uvedených v časti 6).

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, alebo si nie ste istý, **povedzte** to svojmu lekárovi skôr, ako užijete Fingolimod Accord.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Fingolimod Accord, obráťte sa na svojho lekára:

- **ak máte počas spánku závažné problémy s dýchaním (závažné spánkové apnoe)**,
- **ak je váš elektrokardiogram odlišný od normy**,
- **ak trpíte príznakmi pomalého tepu srdca** (napr. závraty, nevoľnosť alebo búšenie srdca),
- **ak užívate alebo ste nedávno užívali lieky, ktoré spomaľujú váš tep** (napr. betablokátory, verapamil, diltiazem alebo ivabridín, digoxín, inhibítory cholinesterázy alebo pilokarpín),
- **ak sa u vás v minulosti vyskytla náhla strata vedomia alebo mdloby (synkopa)**,
- **ak sa plánujete dať zaočkovať**,
- **ak ste nikdy nemali ovčie kiahne**,
- **ak máte alebo ste mali poruchy videnia** alebo iné prejavy opuchu v oblasti centrálného videnia (makula) v zadnej časti oka (ochorenie známe ako makulárny edém, pozri ďalej), zápal alebo infekciu oka (uveitída), **alebo ak máte cukrovku** (ktorá môže spôsobovať ťažkosti s očami),
- **ak máte ťažkosti s pečeňou**,
- **ak máte vysoký tlak krvi, ktorý sa nedá znížiť liekmi**,
- **ak máte závažné ťažkosti s pľúcami** alebo fajčiarsky kašeľ.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, alebo si nie ste istý, **povedzte** to svojmu lekárovi skôr, ako Fingolimod Accord.

Pomalý tep srdca (bradykardia) a nepravidelný srdcový rytmus

Na začiatku liečby alebo po užití prvej dávky 0,5 mg, keď prechádzate z dennej dávky 0,25 mg, Fingolimod Accord spôsobuje spomalenie tepu srdca. V dôsledku toho môžete pociťovať závraty alebo únavu, alebo môžete vedome vnímať tlkot srdca, alebo vám môže poklesnúť krvný tlak. **Ak sú tieto účinky závažné, povedzte to lekárovi, pretože možno potrebujete okamžitú liečbu.**

Fingolimod Accord môže spôsobiť aj nepravidelný srdcový rytmus, najmä po prvej dávke.

Nepravidelný rytmus srdca sa obvykle opäť upraví skôr ako za jeden deň. Pomalý tep sa obvykle opäť upraví do jedného mesiaca. Počas tohto obdobia sa zvyčajne neočakávajú žiadne klinicky významné účinky na srdcový tep.

Lekár vás požiada, aby ste zostali v ordinácii alebo na klinike najmenej 6 hodín pre pravidelné meranie tepu a krvného tlaku vykonávané každú hodinu po užití prvej dávky lieku Fingolimod Accord alebo po užití prvej dávky 0,5 mg, keď prechádzate z dennej dávky 0,25 mg, aby sa mohli urobiť patričné opatrenia v prípade vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytujú na začiatku liečby. Pred podaním

prvej dávky lieku Fingolimod Accord a následne po 6-hodinovom pozorovaní vám má byť nasnímané EKG. Váš lekár vám možno bude počas tejto doby nepretržite snímať EKG. Ak budete mať po šiestich hodinách veľmi pomalý alebo znižujúci sa rytmus srdca, alebo ak váš elektrokardiogram zaznamená odchýlky, môže byť potrebné predĺžené pozorovanie (príjajmenšom ďalšie dve hodiny a možno aj cez noc), až do ustúpenia uvedených problémov. To isté môže platiť, ak užívanie lieku Fingolimod Accord opäť začínate po prerušení liečby a závisí to od toho, aké dlhé bolo toto prerušenie a tiež ako dlho ste užívali Fingolimod Accord pred prerušením liečby.

Ak máte, alebo existuje riziko, že by ste mohli mať nepravidelný alebo abnormálny srdcový rytmus, odchýlky na elektrokardiograme alebo máte ochorenie srdca alebo srdcové zlyhanie, Fingolimod Accord pre vás nemusí byť vhodným liekom.

Ak sa u vás v minulosti vyskytla náhla strata vedomia alebo pokles srdcového rytmu, Fingolimod Accord pre vás nemusí byť vhodným liekom. Vyšetří vás kardiológ (odborník na srdce), aby doporučil, za akých okolností máte začať užívať Fingolimod Accord, vrátane sledovania počas noci.

Ak užívate lieky, ktoré spomaľujú srdcový rytmus, Fingolimod Accord pre vás nemusí byť vhodným liekom. Bude vás musieť vyšetříť kardiológ, aby zhodnotil, či je možné podať vám náhradné lieky, ktoré neznižujú srdcový rytmus a mohli by ste tak začať užívať Fingolimod Accord. Ak takáto náhrada nebude možná, kardiológ doporučí, za akých okolností máte začať užívať Fingolimod Accord, vrátane sledovania počas noci.

Ak ste nikdy nemali ovčie kiahne

Ak ste nikdy nemali ovčie kiahne, váš lekár otestuje vašu odolnosť proti vírusu, ktorý ich spôsobuje (vírus varicella zoster). Ak pred týmto vírusom nie ste chránení, možno budete potrebovať očkovanie skôr, ako začnete liečbu liekom Fingolimod Accord. V takom prípade váš lekár odloží začiatok liečby liekom Fingolimod Accord na jeden mesiac po skončení úplného cyklu očkovania.

Infekcie

Fingolimod Accord znižuje počet bielych krviniek (najmä počet lymfocytov). Biele krvinky bojujú proti infekciám. Počas užívania lieku Fingolimod Accord (a až 2 mesiace po ukončení užívania) môžete byť náchylnejší na infekcie. Akákoľvek infekcia, ktorú už máte, sa môže zhoršiť. Infekcie môžu byť závažné a ohrozovať život. Ak si myslíte, že máte infekciu, máte horúčku, máte pocit, že máte chrípku, máte pásový opar alebo máte bolesti hlavy sprevádzané meravením šije, citlivosťou na svetlo, nutkaním na vracanie a/alebo zmätenosťou alebo záchvatmi (kŕčmi) (môžu to byť príznaky zápalu mozgových blán a/alebo mozgu spôsobené hubovou alebo herpetickou infekciou), okamžite sa spojte so svojím lekárom, pretože môže ísť o závažný a život ohrozujúci stav. Ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje (napr. pre slabosť alebo zmeny zraku), alebo ak si všimnete akékoľvek nové prejavy, okamžite sa porozprávajte so svojím lekárom, pretože to môžu byť prejavy zriedkavej poruchy mozgu vyvolanej infekciou, nazývanej progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). PML je závažná choroba, ktorá môže spôsobiť ťažké postihnutie alebo smrť. Váš lekár zváži, či vykonať MRI vyšetrenie na vyhodnotenie tohto stavu a rozhodne, či máte ukončiť užívanie lieku Fingolimod Accord.

Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená u pacientov liečených liekom Fingolimod Accord. Váš lekár môže zvážiť potrebu očkovania proti HPV pred začatím liečby. Ak ste žena, váš lekár tiež môže odporučiť vyšetrenia na HPV.

Makulárny edém

Ak máte alebo ste mali poruchy videnia alebo iné prejavy opuchu v oblasti centrálného videnia (makula) v zadnej časti oka, zápal alebo infekciu oka (uveitída), alebo cukrovku, váš lekár možno bude chcieť, aby vám pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord vyšetřili zrak.

Váš lekár možno bude chcieť, aby vám vyšetřili zrak po 3 až 4 mesiacoch od začatia liečby liekom Fingolimod Accord.

Makula je malá oblasť sietnice v zadnej časti oka, ktorá umožňuje vidieť tvary, farby a detaily jasne a ostro. Fingolimod Accord môže spôsobiť opuch makuly, čo je ochorenie známe ako makulárny edém. Opuch sa obvykle objaví v prvých 4 mesiacoch liečby liekom Fingolimod Accord.

Pravdepodobnosť, že sa u vás vyvinie makulárny edém, je vyššia, ak máte **cukrovku** alebo ste prekonalí zápal oka nazývaný uveitída. V takýchto prípadoch lekár bude chcieť, aby vám pravidelne vyšetrovali zrak, aby sa zistil makulárny edém.

Ak ste mali makulárny edém, porozprávajte sa s lekárom skôr, ako sa znova začne vaša liečba liekom Fingolimod Accord.

Niektoré ťažkosti so zrakom, ktoré spôsobuje makulárny edém, môžu byť rovnaké, ako vyvolá atak SM (zápal očného nervu). Spočiatku sa nemusia vyskytnúť žiadne príznaky. Určite povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek zmenách videnia. Váš lekár možno bude chcieť, aby vám vyšetrili zrak, najmä ak:

- stred vášho zorného poľa je rozmazaný alebo sú v ňom tieň;
- v strede zorného poľa sa vám vyvinie slepá škvrna;
- máte ťažkosti s videním farieb alebo jemných detailov.

Testy funkcie pečene

Ak máte závažné ťažkosti s pečeňou, nemáte užívať Fingolimod Accord. Fingolimod Accord môže ovplyvniť funkciu pečene. Pravdepodobne si nevšimnete žiadne príznaky, ale ak si všimnete zožltnutie kože alebo očných bielok, neobvykle tmavý moč (hnedo sfarbený), bolesť na pravej strane v oblasti brucha, únavu, pocit menšieho hladu ako obvykle alebo nevysvetliteľné nutkanie na vracanie alebo vracanie, alebo nevysvetliteľné nutkanie na vracanie alebo vracanie, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Ak sa ktorýkoľvek z týchto príznakov u vás objaví po začatí liečby liekom Fingolimod Accord, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Pred, počas a po liečbe dá lekár urobiť krvné testy, aby sledoval funkciu vašej pečene. Ak výsledky testov ukážu, že máte ťažkosti s pečeňou, možno budete musieť prerušiť liečbu liekom Fingolimod Accord.

Vysoký tlak krvi

Keďže Fingolimod Accord vyvoláva mierne zvýšenie krvného tlaku, lekár vám možno bude chcieť pravidelne kontrolovať tlak krvi.

Ťažkosti s pľúcami

Fingolimod Accord má slabý účinok na funkciu pľúc. U pacientov so závažnými pľúcnymi ťažkosťami alebo s fajčiarskym kašľom je vyššia pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov.

Krvný obraz

Želaným účinkom liečby liekom Fingolimod Accord je zníženie počtu bielych krviniek v krvi. Tie sa obvykle vrátia na normálne hodnoty do 2 mesiacov od skončenia liečby. Ak vám budú robiť akékoľvek krvné testy, povedzte lekárovi, že užívate Fingolimod Accord. Inak lekár nemusí správne vyhodnotiť výsledky testu a pre niektoré typy krvných testov bude lekár možno musieť odobrať viac krvi ako zvyčajne.

Pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord lekár potvrdí, že máte dost' bielych krviniek v krvi, a možno bude chcieť pravidelne opakovať tento test. Ak nemáte dost' bielych krviniek, možno budete musieť prerušiť liečbu liekom Fingolimod Accord.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)

Choroba označovaná ako syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) sa zriedkavo zaznamenala u pacientov s SM liečených liekom Fingolimod Accord. Príznaky môžu zahŕňať náhly nástup silnej bolesti hlavy, zmätenosť, záchvaty kŕčov a poruchy zraku. Ak sa u vás vyskytne niektorý

z týchto príznakov počas liečby liekom Fingolimod Accord, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi, keďže to môže byť vážne.

Rakovina

U pacientov s SM liečených liekom Fingolimod Accord sa zaznamenala rakovina kože. Ak si všimnete akékoľvek uzlíky na koži (napr. lesklé perleťové uzlíky), škvrny alebo otvorené rany, ktoré sa nezahoja počas niekoľkých týždňov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Príznaky rakoviny kože môžu zahŕňať neobvyklý rast alebo zmeny kožného tkaniva (napr. neobvyklé znamienka) so zmenami farby, tvaru alebo veľkosti v priebehu času. Pred začiatkom liečby liekom Fingolimod Accord sa vyžaduje vyšetrenie kože, aby sa zistilo, či nemáte na koži uzlíky. Lekár vám počas liečby liekom Fingolimod Accord bude tiež pravidelne vyšetrovať kožu. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti s kožou, lekár vás možno odporučí na vyšetrenie dermatológom, ktorý po konzultácii môže rozhodnúť, že je dôležité, aby ste chodili na pravidelné prehliadky.

U pacientov s SM liečených liekom Fingolimod Accord bol hlásený typ rakoviny lymfatického systému (lymfóm).

Vystavenie sa slnku a ochrana pred slnkom

Fingolimod oslabuje váš imunitný systém. Tým sa zvyšuje riziko rozvoja rakoviny, predovšetkým rakoviny kože. Treba obmedziť vystavenie sa slnku a UV žiareniu:

- nosením vhodného ochranného odevu.
- pravidelným používaním opaľovacieho krému s vysokým stupňom ochrany pred UV žiarením.

Nezvyčajné mozgové lézie spojené s relapsom SM

U pacientov liečených liekom Fingolimod Accord sa vyskytli zriedkavé prípady nezvyčajných mozgových lézií spojených s relapsom SM. V prípade závažných relapsov môže váš lekár zvážiť MRI vyšetrenie, aby zhodnotil váš zdravotný stav a rozhodol, či je potrebné ukončiť užívanie lieku Fingolimod Accord.

Zmena z inej liečby na Fingolimod Accord

Lekár vám môže zmeniť liečbu priamo z interferónu beta, glatirameracetátu alebo dimetylfumarátu na Fingolimod Accord, ak nemáte žiadne prejavy porúch spôsobených vašou predchádzajúcou liečbou. Lekár možno bude musieť urobiť krvnú skúšku, aby takéto poruchy vylúčil. Po ukončení používania natalizumabu možno budete musieť počkať 2-3 mesiace, kým začnete liečbu liekom Fingolimod Accord. Pri zmene liečby z teriflunomidu vám lekár možno odporučí, aby ste určitý čas počkali, alebo prešli zrýchleným postupom vyplavenia liečiva. Ak ste sa liečili alemtuzumabom, je potrebné dôkladné prehodnotenie a rozhovor s vaším lekárom, aby sa rozhodlo, či je Fingolimod Accord pre vás vhodný.

Ženy v plodnom veku

Fingolimod Accord môže poškodiť nenarodené dieťa, ak sa používa počas tehotenstva. Pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord vám lekár vysvetlí riziká a požiada vás o vykonanie tehotenského testu, aby sa uistil, že nie ste tehotná. Váš lekár vám odovzdá kartu, v ktorej sa vysvetľuje, prečo nesmiete počas užívania lieku Fingolimod Accord otehotnieť. Tiež sa v nej vysvetľuje, čo máte robiť, aby ste predišli otehotneniu počas liečby liekom Fingolimod Accord. Počas liečby a následne po dobu 2 mesiacov po jej ukončení musíte užívať účinnú antikoncepciu (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie”).

Zhoršenie SM po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord

Neprestaňte užívať Fingolimod Accord ani nemeňte vašu dávku skôr, ako sa o tom porozprávate so svojím lekárom.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že sa vaše ochorenie SM zhoršuje potom, ako ste ukončili liečbu liekom Fingolimod Accord. Zhoršenie môže byť závažné (pozri „Ak prestanete užívať Fingolimod Accord“ v časti 3 a tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky”).

Starší pacienti

Skúsenosti s liekom Fingolimod Accord u starších pacientov (nad 65 rokov) sú obmedzené. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak vás niečo znepokojuje.

Deti a dospievajúci

Fingolimod Accord nie je určený na použitie u detí mladších ako 10 rokov, pretože sa neskúšal u pacientov s SM v tejto vekovej skupine.

Upozornenia a bezpečnostné opatrenia uvedené vyššie sa vzťahujú aj na deti a dospievajúcich.

Nasledujúce informácie sú zvlášť dôležité pre deti a dospievajúcich a ich opatrovateľov:

- Pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord si lekár overí, aké preventívne očkovania ste absolvovali. Ak ste niektoré očkovania neabsolvovali, môže byť potrebné, aby ste ich absolvovali skôr, ako sa môže začať liečba liekom Fingolimod Accord.
- Pri prvom užití lieku Fingolimod Accord alebo keď sa vám zmení denná dávka z 0,25 mg na dennú dennú dávku 0,5 mg, lekár vám bude sledovať tep srdca a srdcový rytmus (pozri vyššie „Pomalý tep srdca (bradykardia) a nepravidelný srdcový rytmus“).
- Ak sa u vás vyskytnú kŕče alebo záchvaty kŕčov pred liečbou liekom Fingolimod Accord alebo počas liečby, povedzte o tom svojmu lekárovi.
- Ak trpíte depresiou alebo úzkosťou alebo začnete mať depresiu alebo stavy úzkosti počas liečby liekom Fingolimod Accord, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno bude potrebné, aby vás dôslednejšie sledoval.

Iné lieky a Fingolimod Accord

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- **Lieky, ktoré tlmia alebo menia imunitný systém, vrátane iných liekov na liečbu SM**, napr. interferón beta, glatirameracetát, natalizumab, mitoxantrón, teriflunomid, dimetylfumarát alebo alemtuzumab. Nesmiete užívať Fingolimod Accord spolu s takýmito liekmi, pretože to môže zosilniť účinok na imunitný systém (pozri aj „Neužívajte Fingolimod Accord“).
- **Kortikosteroidy** pre možný ďalší účinok na imunitný systém.
- **Očkovania**. Ak máte dostať očkovanie, najprv sa poraďte so svojím lekárom. Počas liečby liekom Fingolimod Accord a až 2 mesiace po jej skončení nemáte dostať určité druhy očkovacích látok (oslabené živé vakcíny), pretože by mohli vyvolať infekciu, ktorej majú zabrániť. Iné očkovacie látky nemusia účinkovať tak dobre ako zvyčajne, ak sa podávajú v tomto období.
- **Lieky, ktoré spomaľujú tep srdca** (napr. betablokátory, ako je atenolol). Užívanie lieku Fingolimod Accord spolu s týmito liekmi môže zosilniť účinok na tep srdca v prvých dňoch po začatí liečby liekom Fingolimod Accord.
- **Lieky proti nepravidelnosti srdcového rytmu**, napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón alebo sotalol. Nesmiete užívať Fingolimod Accord, ak užívate takýto liek, pretože to môže zosilniť účinok na nepravidelný srdcový rytmus (pozri tiež „Neužívajte Fingolimod Accord“).
- **Iné lieky:**
 - o inhibítory proteázy, lieky proti infekciám, napr. ketokonazol, azolové liečivá proti hubovým infekciám, klaritromycín alebo telitromycín.
 - o karbamazepín, rifampicín, fenobarbital, fenytoín, efavirenz alebo ľubovník bodkovaný (možné riziko zníženia účinnosti lieku Fingolimod Accord).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Nepoužívajte Fingolimod Accord počas tehotenstva, ak sa pokúšate otehotnieť alebo ak ste žena v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu. Ak sa Fingolimod Accord používa počas tehotenstva, je tu riziko poškodenia nenarodeného dieťaťa. Miera vrodených poškodení, ktoré sa

zaznamenali u detí vystavených počas tehotenstva lieku Fingolimod Accord, je približne 2 krát väčšia ako je to v bežnej populácii (v ktorej je miera vrodených poškodení približne 2-3%). Najčastejšie zaznamenané poškodenia zahŕňajú srdcové, obličkové, kostrové a svalové vady.

Preto, ak ste žena v plodnom veku:

- pred začatím liečby liekom Fingolimod Accord vás lekár bude informovať o riziku pre nenarodené dieťa a požiada vás o vykonanie testu na tehotenstvo, aby bolo isté, že nie ste tehotná
- a
- musíte používať účinnú antikoncepciu počas užívania lieku Fingolimod Accord a dva mesiace po ukončení liečby, aby ste zabránili otehotneniu. Poradte sa so svojim lekárom o spoľahlivých spôsoboch antikoncepcie.

Váš lekár vám odovzdá kartu s vysvetlením, prečo nesmiete počas liečby liekom Fingolimod Accord otehotnieť.

Ak otehotníte počas užívania lieku Fingolimod Accord, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne o ukončení liečby (pozri „Ak prestanete užívať Fingolimod Accord“ v časti 3 a tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Budete tiež musieť absolvovať špecializované prenatálne vyšetrenia.

Dojčenie

Počas užívania lieku Fingolimod Accord nemáte dojčiť. Fingolimod Accord môže prechádzať do materského mlieka a u dieťaťa hrozia závažné vedľajšie účinky.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Váš lekár vám povie, či vám ochorenie dovoľuje bezpečne viesť vozidlá vrátane bicykla a obsluhovať stroje. Nepredpokladá sa, že by Fingolimod Accord mal vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Na začiatku liečby však budete musieť zostať v ordinácii lekára alebo na klinike 6 hodín po užití prvej dávky lieku Fingolimod Accord. Vaša schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje sa môže v tomto období a možno aj po ňom zhoršiť.

3. Ako užívať Fingolimod Accord

Na liečbu liekom Fingolimod Accord bude dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou roztrúsenej sklerózy.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je:

Dospelí:

Dávka je jedna 0,5 mg kapsula raz denne.

Deti a dospievajúci (vo veku 10 rokov a starší):

Dávka závisí od telesnej hmotnosti:

- Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo nižšou: jedna 0,25 mg kapsula denne.
- Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg: jedna 0,5 mg kapsula denne.

Deti a dospievajúci, ktorí začnú liečbu jednou 0,25 mg kapsulou denne a neskôr dosiahnu stabilnú telesnú hmotnosť vyššiu ako 40 kg, dostanú od lekára pokyn, aby prešli na užívanie jednej 0,5 mg kapsuly denne. V takom prípade sa odporúča zopakovať obdobie sledovania ako pri prvom podaní.

Fingolimod Accord je dostupný iba ako 0,5 mg tvrdé kapsuly, ktoré nie sú vhodné pre deti a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo nižšou.
K dispozícii sú iné lieky obsahujúce fingolimod v sile 0,25 mg.
Opýtajte sa svojho lekárnika.

Neprekračujte odporúčanú dávku.

Fingolimod Accord je určený na perorálne použitie (podanie ústami).

Užívajte Fingolimod Accord raz denne a zapite ju pohárom vody. Kapsuly lieku Fingolimod Accord vždy prehltajte neporušené, neotvárajte ich. Fingolimod Accord sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak budete Fingolimod Accord užívať každý deň v rovnakom čase, pomôže vám to zapamätať si, kedy máte liek užiť.

Ak chcete vedieť, ako dlho máte užívať Fingolimod Accord, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak užijete viac lieku Fingolimod Accord, ako máte

Ak ste užili príliš veľa lieku Fingolimod Accord, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť Fingolimod Accord

Ak ste užívali Fingolimod Accord menej ako 1 mesiac a zabudnete užiť 1 dávku počas celého dňa, zatelefonujte svojmu lekárovi predtým, ako užijete ďalšiu dávku. Lekár možno rozhodne, že vás budú sledovať v čase, keď užijete ďalšiu dávku.

Ak ste užívali Fingolimod Accord najmenej 1 mesiac a zabudli ste užívať liek viac ako 2 týždne, zatelefonujte svojmu lekárovi predtým, ako užijete ďalšiu dávku. Lekár možno rozhodne, že vás budú sledovať v čase, keď užijete ďalšiu dávku. Ak ste však zabudli užívať liek menej ako 2 týždne, môžete užiť nasledujúcu dávku podľa plánu.

Nikdy neužite dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Fingolimod Accord

Neukončíte užívanie lieku Fingolimod Accord a nemeňte si dávku bez toho, aby ste sa o tom vopred porozprávali so svojim lekárom.

Fingolimod Accord zostane vo vašom tele až 2 mesiace po ukončení jej užívania. Počet bielych krviniek (počet lymfocytov) počas tohto obdobia tiež môže zostať nízky a vedľajšie účinky popísané v tejto písomnej informácii sa môžu stále vyskytovať. Po ukončení užívania lieku Fingolimod Accord možno budete musieť počkať 6-8 týždňov, kým začnete novú liečbu SM.

Ak budete musieť znovu začať liečbu liekom Fingolimod Accord po viac ako 2 týždňoch od prerušenia užívania, účinok na tep srdca, ktorý sa normálne pozoruje na začiatku liečby, sa môže opäť vyskytnúť a bude potrebné, aby ste boli počas opätovného začatia liečby na pozorovaní v ordinácii svojho lekára alebo v nemocnici. Ak prerušíte liečbu liekom Fingolimod Accord na viac ako dva týždne, neužívajte následne Fingolimod Accord bez predošlej konzultácie so svojim lekárom.

Po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord váš lekár rozhodne, či a akým spôsobom je potrebné vás ďalej kontrolovať. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že sa vaše ochorenie SM zhoršuje potom, ako ste ukončili liečbu liekom Fingolimod Accord. Zhoršenie môže byť závažné.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť alebo sa môžu stať závažnými

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Kašeľ s hlienom, nepríjemnými pocitmi v hrudníku, horúčkou (prejavy ochorenia pľúc)
- Infekcie herpetickými vírusmi (pásový opar alebo herpes zoster) s príznakmi ako pľuzgiere, pálenie, svrbenie alebo bolesť kože, poväčšine na hornej časti tela alebo na tvári. Ďalšími príznakmi môžu byť horúčka a slabosť v počiatočných štádiách infekcie, nasledované zníženou citlivosťou, svrbením alebo veľmi bolestivými červenými škvrnami
- Pomalý tep srdca (bradykardia), nepravidelný srdcový rytmus
- Druh rakoviny kože nazvaný bazocelulárny karcinóm (BCC), ktorý často vyzerá ako perleťový uzlík, hoci môže nadobudnúť aj iné formy
- Je známe, že depresia a úzkosť sa vyskytujú so zvýšenou frekvenciou u populácie s roztrúsenou sklerózou. Depresia a úzkosť boli hlásené aj u detských pacientov liečených liekom Fingolimod Accord.
- Zníženie telesnej hmotnosti.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- Zápal pľúc s príznakmi ako horúčka, kašeľ, sťažené dýchanie
- Makulárny edém (opuch v oblasti centrálného videnia na sietnici v zadnej časti oka) s príznakmi ako tiene alebo slepá škvrna v strede zorného poľa, zahmlené videnie, ťažkosti s videním farieb alebo detailov
- Pokles počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo podliatin
- Maligný melanóm (typ rakoviny kože, ktorý sa zvyčajne vyvinie z neobvyklého znamienka). Prejavmi malígneho melanómu môžu byť znamienka, ktoré môžu časom meniť veľkosť, tvar, vyvýšenie alebo farbu; alebo nové znamienka. Znamienka môžu svrbieť, krváčať alebo vytvárať vredy
- Krče, záchvaty krčov (častejšie u detí a dospievajúcich ako u dospelých)

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Choroba nazývaná syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES). Príznaky môžu zahŕňať náhly nástup silnej bolesti hlavy, zmätenosť, záchvaty krčov a/alebo poruchy zraku.
- Lymfóm (druh rakoviny, ktorý postihuje lymfatický systém).
- Spinocelulárny karcinóm: typ rakoviny kože, ktorý sa môže prejaviť ako pevný červený uzlík, rana pokrytá chrastou alebo nová rana v existujúcej jazve

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- Odchýlka na elektrokardiograme (inverzia vlny T)
- Nádor súvisiaci s infekciou ľudským herpesvírusom 8 (Kaposiho sarkóm)

Neznáme (častosť nemožno určiť z dostupných údajov)

- Alergické reakcie, s príznakmi ako vyrážky alebo svrbiaca žihľavka, opuch pier, jazyka alebo tváre, ktoré sa pravdepodobnejšie vyskytnú v deň, keď začnete liečbu liekom Fingolimod Accord
- Prejavy ochorenia pečene (vrátane zlyhania pečene), ako je zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), nevoľnosť alebo zvracanie, bolesť na pravej strane v oblasti brucha, tmavý moč (hnedo sfarbený), pocit menšieho hladu ako obvykle, únava a výsledky pečenných testov mimo normy. Vo veľmi malom počte prípadov môže zlyhanie pečene viesť k transplantácii pečene
- Riziko zriedkavej infekcie mozgu nazývanej progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Prejavy PML môžu byť podobné relapsu SM. Môžu sa vyskytnúť aj príznaky, ktoré si ani nemusíte uvedomiť, napr. zmeny nálady alebo správania, poruchy pamäti, ťažkosti pri hovorení alebo dorozumívaní sa, ktoré lekár možno bude musieť bližšie preskúmať, aby vylúčil PML. Preto je veľmi dôležité čo najskôr sa porozprávať s lekárom, ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje, alebo ak si vy alebo vaši blízki všimnete akékoľvek nové alebo nezvyčajné prejavy
- Kryptokokové infekcie (druh hubovej infekcie), vrátane kryptokokového zápalu mozgových

blán, s príznakmi ako bolesť hlavy sprevádzaná meravením šije, citlivosťou na svetlo, nutkaním na vracanie a/alebo zmätenosťou

- Karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože). Možné prejavy karcinómu z Merkelových buniek zahŕňajú bezbolestný uzlík, ktorý má farbu pleti alebo je modrasto-červený, často na tvári, hlave alebo krku. Karcinóm z Merkelových buniek môže vyzerat' aj ako pevný bezbolestný uzlík alebo pevná bezbolestná hmota. Dlhodobé vystavovanie sa slnku a slabý imunitný systém môžu ovplyvniť riziko rozvoja karcinómu z Merkelových buniek
- Po ukončení liečby liekom Fingolimod Accord sa môžu príznaky SM vrátiť a môžu byť horšie, ako boli predtým alebo počas liečby.
- Autoimunitná forma anémie (znížený počet červených krviniek), pri ktorej sú červené krvinky zničené (autoimunitná hemolytická anémia).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Iné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- Infekcia chrípkovými vírusmi s príznakmi ako únava, zimnica, bolesť hrdla, bolesť kĺbov a svalov, horúčka
- Pocit tlaku alebo bolesť v lícach a čele (zápal prínosových dutín, sínusitída)
- Bolesť hlavy
- Hnačka
- Bolesť chrbta
- Vyššie hladiny pečeňových enzýmov zistené v krvných testoch
- Kašeľ

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Hubová infekcia kože (tinea versicolor)
- Závraty
- Silná bolesť hlavy, často sprevádzaná nutkaním na vracanie, vracaním a citlivosťou na svetlo (migréna)
- Nízky počet bielych krviniek (lymfocyty, leukocyty)
- Slabosť
- Svrbiace červené páliace vyrážky (ekzém)
- Svrbenie
- Zvýšená hladina tukov (triacylglyceroly) v krvi
- Vypadávanie vlasov
- Sťažené dýchanie
- Depresia
- Zahmlené videnie (pozri aj časť o makulárnom edéme pod „Niektoré vedľajšie účinky môžu byť alebo sa môžu stať závažnými“)
- Vysoký tlak krvi (Fingolimod Accord môže spôsobiť mierny nárast krvného tlaku)
- Bolesť svalov
- Bolesť kĺbov

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- Nízky počet určitých bielych krviniek (neutrofily)
- Depresívna nálada
- Nutkanie na vracanie

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Rakovina lymfatického systému (lymfóm)

Neznáme (častosť nemožno určiť z dostupných údajov)

- Periférny opuch (opuch okrajových častí tela, napr. končatín)

Ak je ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Fingolimod Accord

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Nepoužívajte balenie, ktoré je poškodené alebo vykazuje stopy nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Fingolimod Accord obsahuje

- Liečivo je fingolimod.
- Každá kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).
- Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly: predželatinovaný škrob, stearát horečnatý.

Telo kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).

Atrament na potlač: šelak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid draselný, čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Fingolimod Accord a obsah balenia

Jasnožltá nepriehľadná / biela nepriehľadná želatínová kapsula veľkosti „3“ s vytlačeným nápisom „FO 0.5 mg“ na vrchnej časti potlačenej čiernym atramentom, ktorá obsahuje biely až takmer biely prášok.

Každá kapsula je približne 15,8 mm dlhá.

Fingolimod Accord je dostupný v blistroch v baleniach obsahujúcich 7, 28 alebo 98 tvrdých kapsúl. PVC/PVDC/hliníkové perforované blistrové balenie s jednotlivými dávkami obsahujúce 7 x 1, 28 x 1 alebo 98 x 1 tvrdú kapsulu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

Výrobca

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,

08040 Barcelona, Španielsko

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandsko

Ak potrebujete akékoľvek informácie o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>