BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fingolimod Accord 0,5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller fingolimodhydroklorid motsvarande 0,5 mg fingolimod.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Klargul ogenomskinlig/vit ogenomskinlig hård gelatinkapsel i storlek ”3” präglad med ”FO 0,5 mg” på överdelen med svart färg, innehållande vitt till benvitt pulver.
Varje kapsel har en längd på cirka 15,8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fingolimod Accord är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper av vuxna patienter och pediatriska patienter i åldern 10 år och äldre:

- Patienter med högaktiv sjukdom trots en fullständig och adekvat behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling (för undantag och information om washout-tider se avsnitt 4.4 och 5.1).

eller

- Patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid MRT av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av multipel skleros.

<u>Dosering</u>

Hos vuxna är den rekommenderade dosen av Fingolimod Accord en 0,5 mg kapsel oralt en gång om dagen.

Hos pediatriska patienter (i åldern 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt:
- Pediatriska patienter med kroppsvikt ≤40 kg: en 0,25 mg kapsel oralt en gång om dagen.
- Pediatriska patienter med kroppsvikt >40 kg: en 0,5 mg kapsel oralt en gång om dagen.

Pediatriska patienter som börjar med 0,25 mg kapslar och därefter når en stabil kroppsvikt över 40 kg, bör byta till 0,5 mg kapslar.

Vid byte från en daglig dos på 0,25 mg till 0,5 mg, rekommenderas att upprepa samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart.

Fingolimod Accord finns inte i styrkan 0,25 mg. För denna dos ska andra tillgängliga läkemedel som innehåller fingolimod användas.

Samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart rekommenderas när behandlingen avbryts i:
- 1 dag eller mer under de första 2 veckorna av behandlingen.
- mer än 7 dagar under vecka 3 och 4 av behandlingen.
- mer än 2 veckor efter en månads behandling.

Om behandlingsavbrottet är kortare än ovanstående, bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre population
På grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt ska Fingolimod Accord användas med försiktighet hos patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Fingolimod har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion i de pivotala studierna på multipel skleros. Baserat på kliniska farmakologiska studier behöver dosen inte justeras hos patienter med mild till grav njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion
Fingolimod Accord får inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) (se avsnitt 4.3). Även om dosen inte behöver justeras för patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning, ska försiktighet iakttas när behandling av sådana patienter påbörjas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för fingolimod för barn under 10 år har inte ännu fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns mycket begränsade data tillgängliga för barn mellan 10 och 12 år (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Administreringssätt

Detta läkemedel är för oral användning.

Fingolimod Accord kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Kapslarna ska alltid sväljas hela, utan att öppna dem.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Immunbristsyndrom.
- Patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar (inklusive de som står på immunhämmande behandling eller som har hämmat immunsystem på grund av tidigare behandlingar).
- Misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt 4.4).
- Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner (hepatit, tuberkulos).
- Aktiva maligniteter.
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C).

- Patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenserad hjärtsvikt (som kräver sjukhusvård) eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).
- Patienter med allvarliga hjärtarytmier, som kräver antiarytmisk behandling med antiarytmiska läkemedel av klass Ia eller klass III (se avsnitt 4.4).
- Patienter med atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om de inte har en pacemaker (se avsnitt 4.4).
- Patienter med ett QTc-intervall ≥500 ms vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4).
- Under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Bradyarytmi

Behandlingsstart framkallar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning, inklusive förekomsten av isolerade rapporter om spontant övergående, fullständigt AV-block (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Efter första dosen börjar minskningen i hjärtfrekvens inom en timme och är maximal inom 6 timmar. Denna effekt efter administrering kvarstår under de följande dagarna, men oftast till en lindrigare grad och avtar under de kommande veckorna. Med fortsatt behandling återgår den genomsnittliga hjärtfrekvensen mot utgångsvärdet inom en månad. Emellertid kanske inte enskilda patienter återgår till utgångsvärdet för hjärtfrekvens under den första månaden. Överledningsrubbningar var vanligen övergående och asymtomatiska. De krävde vanligtvis ingen behandling och försvann inom de första 24 timmarna efter behandling. Om nödvändigt, kan minskningen i hjärtfrekvens som orsakas av fingolimod brytas genom att ge parenterala doser av atropin eller isoprenalin.

Alla patienter ska genomgå EKG- och blodtrycksmätning före, och 6 timmar efter, första dosen Fingolimod Accord. Alla patienter ska övervakas under en period av 6 timmar för tecken och symtom på bradykardi, med puls- och blodtrycksmätning varje timme. Kontinuerlig EKG-övervakning rekommenderas under 6-timmarsperioden.

Samma försiktighetsåtgärder som för den första dosen rekommenderas när patienter byts från den dagliga dosen 0,25 mg till 0,5 mg.

Skulle bradyarytmirelaterade symtom uppträda efter given dos, bör lämplig klinisk behandling inledas och övervakningen ska pågå tills symtomen har försvunnit. Om en patient kräver farmakologiska åtgärder under övervakningsperioden efter den första dosen, ska övervakning över natten göras på sjukhus och övervakningen vid den första dosen bör upprepas efter den andra dosen av Fingolimod Accord.

Om pulsen vid 6 timmar är den lägsta sedan den första dosen gavs (vilket skulle kunna tyda på att den maximala farmakodynamiska effekten på hjärtat ännu inte uppnåtts), ska övervakningen förlängas med minst 2 timmar och tills hjärtfrekvensen ökar igen. Om pulsen efter 6 timmar, är <45 slag per minut hos vuxna, <55 slag per minut hos pediatriska patienter i åldern 12 år och äldre, eller <60 slag per minut hos pediatriska patienter i åldern 10 till under 12 år, eller EKG visar ett nydebuterat AV-block av grad II eller högre eller ett QTc-intervall ≥500 ms, ska utökad övervakning (åtminstone övervakning över natten), utföras och tills symtomen upphört. AV-block av grad III ska också leda till utökad övervakning (åtminstone övervakning över natten).

Effekterna på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning kan återkomma när fingolimod sätts in på nytt beroende på avbrottets längd och tiden efter start av behandling . Samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart rekommenderas när behandlingen avbryts (se avsnitt 4.2).

I mycket sällsynta fall har T-vågsinversion rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med fingolimod. Vid T-vågsinversion, bör förskrivaren säkerställa att det inte finns några tecken eller

symtom på därtill hörande myokardischemi. Om man misstänker myokardischemi, rekommenderas det att söka råd från en kardiolog.

På grund av risken för allvarliga rytmrubbningar eller påtaglig bradykardi, ska Fingolimod Accord inte användas till patienter med sinoatrialt block, tidigare symtomatisk bradykardi, återkommande synkope eller hjärtstillestånd, eller hos patienter med betydande QT-förlängning (QTc>470 ms [kvinnor], QTc >460 ms [flickor] eller >450 ms [pojkar och män]), okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné (se även avsnitt 4.3). För dessa patienter ska behandling med Fingolimod Accord endast övervägas om förväntade fördelar överväger de eventuella riskerna och råd från en kardiolog inhämtas innan behandlingen inleds för att fastställa den mest lämpliga övervakningen. Utökad övervakning under minst en natt rekommenderas vid behandlingsstart (se även avsnitt 4.5).

Fingolimod har inte studerats hos patienter med arytmier som kräver behandling med antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol). Antiarytmika av klass Ia och klass III har associerats med fall av torsade de pointes hos patienter med bradykardi (se avsnitt 4.3).

Erfarenheten med fingolimod är begränsad för patienter med samtidig behandling med betablockerare, kalciumflödeshämmare som minskar hjärtfrekvensen (som verapamil eller diltiazem) eller andra substanser som kan minska hjärtfrekvensen (t.ex. ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin). Eftersom start av behandlingen med Fingolimod Accord också är förknippad med långsam hjärtfrekvens (se också avsnitt 4.8 Bradyarytmi), kan samtidig användning av dessa ämnen vid start av behandling associeras med svår bradykardi och hjärtblock. Beroende på risken för additiva effekter på hjärtfrekvensen, ska behandling med Fingolimod Accord inte påbörjas hos patienter som samtidigt behandlas med dessa substanser (se även avsnitt 4.5). För dessa patienter ska behandling med Fingolimod Accord endast övervägas om förväntade fördelar överväger de eventuella riskerna. Om behandling med Fingolimod Accord övervägs ska råd från en kardiolog inhämtas om byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen innan behandlingen påbörjas. Om behandling som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas, ska råd från en kardiolog inhämtas för att bestämma lämplig övervakning efter första dosen. Utökad övervakning under minst en natt rekommenderas (se även avsnitt 4.5).

<u>QT-intervall</u>

I en noggrann studie av QT-intervallet vid steady-state med doserna 1,25 eller 2,5 mg fingolimod, då fingolimods negativa kronotropa effekt fortfarande fanns, resulterade fingolimodbehandling i en förlängning av QTc-intervallet med en övre gräns för 90 % CI ≤13,0 ms. Det finns inget samband mellan fingolimoddos/-exponering och respons i form av förlängning av QTc-intervallet. Det finns ingen konsekvent signal för att fingolimodbehandling är förenad med en ökad förekomst av avvikare från QTc-intervallet, endera absolut eller förändring från utgångsvärdet.

Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd. I multipel sklerosstudierna har kliniskt relevanta effekter på förlängning av QTc-intervallet inte observerats, men patienter med risk för QT-förlängning ingick inte i kliniska studier.

Läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet bör undvikas hos patienter med relevanta riskfaktorer, t.ex. hypokalemi eller medfödd QT-förlängning.

<u>Immunhämmande effekter</u>

Fingolimod har en immunhämmande effekt, som predisponerar patienter för en infektionsrisk inklusive opportunistiska infektioner, som kan vara dödliga och ökar risken för att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt de i huden. Läkare ska noggrant övervaka patienter, särskilt de med samtidiga tillstånd eller kända faktorer, såsom tidigare immunhämmande behandling. Om den här risken är misstänkt bör behandlingen avbrytas av läkaren från fall till fall (se även avsnitt 4.4 ”Infektioner” och ”Kutana maligniteter” och avsnitt 4.8 ”Lymfom”).

Infektioner

En av fingolimods centrala farmakodynamiska effekter är en dosberoende minskning av antalet perifera lymfocyter till 20-30 % av utgångsvärdet. Detta beror på det reversibla upptaget av lymfocyter i lymfvävnad (se avsnitt 5.1).

Innan behandling med Fingolimod Accord inleds bör en nyligen genomförd (dvs. inom 6 månader eller efter utsättning av tidigare behandling), fullständig blodstatus (CBC) finnas tillgänglig. Bedömningar av CBC är också rekommenderat periodvis under behandling, vid månad 3 och minst varje år därefter och vid tecken på infektion. Ett absolutantal lymfocyter $<0,2x10^9/l$, om det bekräftas, bör leda till behandlingsavbrott tills återhämtning, eftersom i kliniska studier avbröts behandlingen med fingolimod hos patienter med absolutantal lymfocyter $<0,2x10^9/l$.

Starten av behandling med Fingolimod Accord ska skjutas upp hos patienter med en svår aktiv infektion till dess att infektionen har gått över.

Effekten av Fingolimod Accord på immunsystemet kan öka risken för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.8). Effektiva diagnostiska och terapeutiska strategier ska användas till patienter med symtom på infektion under behandlingen. Vid bedömningen av en patient med misstänkt allvarlig infektion, bör remiss till en läkare med erfarenhet av behandling av infektioner övervägas. Patienter ska instrueras att omgående rapportera symtom på infektion till sin läkare under behandling.

Om en patient utvecklar en allvarlig infektion, ska tillfälligt utsättande av Fingolimod Accord övervägas och risken ska vägas mot nyttan innan behandlingen sätts in på nytt.

Efter behandlingsavbrott kan det ta upp till två månader innan fingolimod har eliminerats från kroppen och därför ska vaksamheten för infektioner upprätthållas under hela denna period. Patienter ska instrueras att rapportera symtom på infektion upp till två månader efter utsättande av fingolimod.

Herpesvirusinfektion
Allvarliga, livshotande och ibland dödliga fall av encefalit, hjärnhinneinflammation eller meningoencefalit orsakade av herpes simplex- och varicella zoster-virus har inträffat med Fingolimod Accord när som helst under behandlingen. Om herpesencefalit, hjärnhinneinflammation eller meningoencefalit uppträder bör Fingolimod Accord sättas ut och lämplig behandling för respektive infektion ges.

Patienter måste bedömas för deras immunitet mot varicella (vattkoppor) före behandling med Fingolimod Accord. Det rekommenderas att patienter utan en av läkare bekräftad historia av vattkoppor eller dokumentation av ett komplett vaccinationsprogram mot vattkoppor genomgår antikroppstester för varicella zoster-virus (VZV) innan behandling med fingolimod påbörjas. Ett komplett vaccinationsprogram för antikroppsnegativa patienter med varicellavaccin rekommenderas innan behandling med Fingolimod Accord påbörjas (se avsnitt 4.8). Behandlingsstarten med fingolimod ska skjutas upp i 1 månad så att vaccinet hinner få full effekt.

Kryptokockmeningit
Fall av kryptokockmeningit (en svampinfektion), ibland dödlig, har rapporterats efter marknadsintroduktionen efter cirka 2-3 års behandling, ett exakt samband med behandlingstiden är dock okänt (se avsnitt 4.8). Patienter med symtom och tecken som överensstämmer med kryptokockmeningit (t.ex. huvudvärk åtföljd av psykiska förändringar såsom förvirring, hallucinationer och/eller personlighetsförändringar), bör genomgå snabb diagnostisk utvärdering. Om kryptokockmeningit diagnostiseras, bör behandling med fingolimod avbrytas och lämplig behandling sättas in. Ett tvärvetenskapligt samråd (dvs. med specialist på infektionssjukdom) bör göras om återinsättning av fingolimod är motiverad.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

PML har rapporterats vid behandling med fingolimod, sedan marknadsgodkännandet (se avsnitt 4.8). PML är en opportunistisk infektion som orsakas av John Cunningham-virus (JCV), vilket kan vara livshotande eller leda till svår funktionsnedsättning. Majoriteten av PML-fallen har inträffat efter 2 eller fler års behandling med fingolimod. Förutom varaktigheten av exponeringen för fingolimod inkluderar andra potentiella riskfaktorer för PML tidigare behandling med immunsuppressiva läkemedel eller immunmodulatorer och/eller svår lymfopeni (<0,5 x 10^9/l). Patienter med ökad risk ska övervakas noga med avseende på tecken eller symtom på PML. PML kan endast ske i närvaro av en JCV-infektion. Om JCV-testning sker, bör det övervägas att inverkan av lymfopeni på noggrannheten hos anti-JCV-antikroppstester inte har studerats hos fingolimodbehandlade patienter. Ett negativt anti-JCV-antikroppstest utesluter inte möjligheten till senare JCV-infektion. Innan behandling med fingolimod inleds, ska en MRT från utgångsläget finnas tillgänglig (vanligtvis inom 3 månader) som referens. Under rutinmässig MRT-undersökning (i enlighet med nationella och lokala rekommendationer), bör läkare vara uppmärksamma på skador som tyder på PML. MRT-förändringar kan uppstå före kliniska tecken eller symtom. Årliga MRT kan övervägas som en del av en ökad vaksamhet, särskilt hos patienter med ökad risk för PML. Fall av asymtomatisk PML har rapporterats hos patienter som behandlats med fingolimod, baserat på MRT-resultat och positivt JCV-DNA i cerebrospinalvätskan. Om PML misstänks, bör MRT göras omedelbart för diagnostiska ändamål och behandling med fingolimod bör stoppas tills PML har uteslutits. Om PML bekräftas måste behandlingen med fingolimod avbrytas permanent (se även avsnitt 4.3).

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) har rapporterats hos patienter som behandlats med sfingosin 1-fosfat (S1P)-receptormodulatorer, inklusive fingolimod, som utvecklade PML och därefter avbröt behandlingen. IRIS visar sig som en klinisk försämring i patientens tillstånd som kan ske snabbt, leda till allvarliga neurologiska komplikationer eller död och ofta är förknippad med karakteristiska förändringar på MRT. Tiden till debut av IRIS hos patienter med PML var vanligtvis från veckor till månader efter att behandling med S1P-receptormodulatorn avbrutits. Övervakning av utvecklingen av IRIS och lämplig behandling av den associerade inflammationen ska utföras.

Human papillomvirusinfektion
Human papillomvirus- (HPV-) infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknadsgodkännandet (se avsnitt 4.8). På grund av de immunsuppressiva egenskaperna hos fingolimod, bör vaccination mot HPV övervägas före behandling med fingolimod med beaktande av vaccinationsrekommendationer. Cancerscreening, inklusive Pap-test, rekommenderas enligt standardbehandling.

Makulaödem

Makulaödem med eller utan synsymtom har rapporterats hos 0,5 % av patienterna som behandlats med fingolimod 0,5 mg och uppträder vanligen under de första 3-4 behandlingsmånaderna (se avsnitt 4.8). En oftalmologisk bedömning rekommenderas därför 3-4 månader efter behandlingsstart. Om patienten rapporterar synstörningar vid någon tidpunkt under behandlingen, ska ögonbotten, inklusive makula, undersökas.

Patienter som tidigare haft uveit och patienter med diabetes mellitus löper ökad risk att drabbas av makulaödem (se avsnitt 4.8). Fingolimod har inte studerats hos patienter med multipel skleros och samtidig diabetes mellitus. Det rekommenderas att patienter med multipel skleros och diabetes eller tidigare uveit genomgår en oftalmologisk bedömning före behandlingsstart samt uppföljande kontroller under behandling.

Fortsatt behandling hos patienter med makulaödem har inte utvärderats. Det rekommenderas att Fingolimod Accord sätts ut om en patient utvecklar makulaödem. Beslutet om huruvida behandlingen ska sättas in på nytt eller ej när makulaödemet har försvunnit måste fattas med hänsyn till de potentiella fördelarna och riskerna för den enskilda patienten.

Leverskada

Förhöjda leverenzymer, särskilt alaninaminotransaminas (ALAT) men även gammaglutamyltransferas (GGT) och aspartataminotransferas (ASAT) har rapporterats hos flera MS-patienter som behandlades med fingolimod. Några fall av akut leversvikt som kräver levertransplantation och kliniskt signifikant leverskada har också rapporterats. Tecken på leverskada, inklusive markant förhöjda leverenzymer i serum och förhöjt totalbilirubin, har inträffat så tidigt som tio dagar efter den första dosen och har också rapporterats efter långvarig användning. I kliniska prövningar uppträdde förhöjningar av ALAT på ≥3x den övre normalgränsen (ULN) hos 8,0 % av de vuxna patienterna som behandlades med fingolimod 0,5 mg jämfört med hos 1,9 % av dem som fick placebo. Förhöjningar på 5x ULN uppträdde hos 1,8 % av patienterna på fingolimod och hos 0,9 % av patienterna på placebo. I kliniska prövningar sattes fingolimod ut om höjningen var större än 5x ULN. Hos vissa patienter höjdes levertransaminasnivåerna på nytt vid återinsättande av behandlingen, vilket stödjer ett samband med läkemedlet. I kliniska studier förekom förhöjda transaminaser när som helst under behandlingen, även om de flesta inträffade inom de första 12 månaderna. Serumtransaminasnivåerna återgick till normalvärden inom ca 2 månader efter utsättande av fingolimod.

Fingolimod har inte studerats hos patienter med allvarlig befintlig leverskada (Child-Pugh-klass C) och ska inte användas till sådana patienter (se avsnitt 4.3).

På grund av fingolimods immunhämmande egenskaper, ska behandlingsstart skjutas upp hos patienter med aktiv virushepatit till dess att infektionen har gått över.

Färska (dvs. inom de senaste 6 månaderna) transaminas- och bilirubinvärden ska finnas tillgängliga innan behandlingen påbörjas. I avsaknad av kliniska symtom ska levertransaminaser och serumbilirubin kontrolleras månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandling och därefter periodiskt fram till 2 månader efter avslutad behandling med Fingolimod Accord. I avsaknad av kliniska symtom, om levertransaminaser är större än 3 men mindre än 5 gånger ULN utan ökning av serumbilirubin, bör tätare kontroller införas, inklusive mätning av serumbilirubin och alkaliskt fosfatas (ALP) för att avgöra om ytterligare ökningar inträffar och för att urskilja om det finns en alternativ etiologi för nedsatt leverfunktion. Om levertransaminaser är minst 5 gånger ULN eller minst 3 gånger ULN associerade med någon ökning av serumbilirubin, ska behandling med Fingolimod Accord avbrytas. Leverövervakning ska fortsätta. Om serumnivåerna återgår till det normala (inklusive om en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion upptäcks) kan Fingolimod Accord återinsättas baserat på en noggrann nytta-riskbedömning hos patienten.

Hos patienter som utvecklar symtom som tyder på leverdysfunktion, som oförklarligt illamående, kräkning, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin, ska leverenzymer och bilirubin kontrolleras omedelbart och behandlingen ska sättas ut om allvarlig leverskada bekräftas. Behandlingen ska inte återinsättas om inte en rimlig alternativ etiologi för tecken och symtom på leverskada kan fastställas.

Även om det inte finns data som visar att patienter med befintlig leversjukdom löper ökad risk för att utveckla förhöjda leverfunktionsvärden vid behandling med fingolimod, ska försiktighet iakttas vid användning av Fingolimod Accord till patienter som har haft en allvarlig leversjukdom.

Påverkan på serologiska tester

Eftersom fingolimod minskar antalet lymfocyter i blodet via omfördelning i sekundära lymfoida organ, går det inte att använda lymfocyttalet i perifert blod för att bedöma status för lymfocytundergrupper hos patienter som behandlas med Fingolimod Accord. Laboratorietester som använder cirkulerande mononukleära celler kräver större blodvolymer på grund av det minskade antalet cirkulerande lymfocyter.

Effekter på blodtrycket

Patienter med hypertoni som inte kontrollerades med läkemedel uteslöts från medverkan i kliniska prövningar före godkännande och särskild försiktighet är indicerad om patienter med okontrollerad hypertoni behandlas med Fingolimod Accord.

I kliniska prövningar på MS steg det systoliska blodtrycket med i genomsnitt ca 3 mmHg och det diastoliska blodtrycket med i genomsnitt ca 1 mmHg hos patienter som behandlades med fingolimod 0,5 mg. Denna blodtryckshöjning upptäcktes ca 1 månad efter behandlingsstart och kvarstod med fortsatt behandling. I den tvåårigа placebokontrollerade studien rapporterades hypertoni som biverkning hos 6,5 % av patienterna på fingolimod 0,5 mg och hos 3,3 % av patienterna på placebo. Därför ska blodtrycket kontrolleras regelbundet under behandling.

Effekter på andningen

Små dosberoende sänkningar av värden för forcerad exspiratorisk volym (FEV_1) och diffusionskapacitet för koldioxid (DLCO) observerades efter 1 månads behandling med fingolimod och förblev sedan stabila. Fingolimod Accord ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig respiratorisk sjukdom, lungfibros eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.8).

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Sällsynta fall av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats vid dosen 0,5 mg i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Symtom som rapporterades var plötsligt uppkommande, svår huvudvärk, illamående, kräkningar, förändrad mental status, synrubbningar och krampanfall. Symtom på PRES är vanligtvis reversibla, men kan utvecklas till ischemisk stroke eller hjärnblödning. Försenad diagnos och behandling kan leda till bestående neurologiska följdsjukdomar. Vid misstanke om PRES ska Fingolimod Accord sättas ut.

Tidigare behandling med immunhämmande eller immunmodulerande terapier

Det finns inga studier som genomförts för att utvärdera effekt och säkerhet av fingolimod när patienter övergår från behandling med teriflunomid, dimetylfumarat eller alemtuzumab till fingolimod. När patienter ska gå över från en annan sjukdomsmodifierande behandling till Fingolimod Accord, måste eliminationshalveringstiden och verkningsmekanismen för den andra behandlingen övervägas för att undvika additiva immunhämmande effekter, samtidigt som man minimerar risken för sjukdomsreaktivering. En CBC rekommenderas innan behandling med Fingolimod Accord så att immuneffekter av tidigare behandling (dvs. cytopeni) har klingat av.

Fingolimod Accord kan vanligen startas omedelbart efter utsättande av interferon eller glatirameracetat.

För dimetylfumarat bör washout-perioden vara tillräckligt lång för CBC att återhämta sig innan behandling med Fingolimod Accord påbörjas.

På grund av natalizumabs långa eliminationshalveringstid brukar eliminering ta upp till 2-3 månader efter utsättande av natalizumab. Teriflunomid elimineras också långsamt från plasma. Utan ett accelererat elimineringsförfarande kan clearance av teriflunomid från plasma ta från några månader upp till 2 år. Ett accelererat elimineringsförfarande, enligt definitionen i produktresumén för teriflunomid rekommenderas alternativt bör washout-perioden inte vara kortare än 3,5 månader. Varning angående eventuella åtföljande immunhämmande effekter krävs när patienter går över från natalizumab eller teriflunomid till Fingolimod Accord.

Alemtuzumab har djupgående och långvariga, immunhämmande effekter. Eftersom den faktiska varaktigheten av dessa effekter är okänd, rekommenderas att inte inleda behandling med Fingolimod Accord efter alemtuzumab, såvida inte nyttan av en sådan behandling klart överväger riskerna för den enskilda patienten.

Ett beslut om att använda långvarig samtidig behandling med kortikosteroider bör fattas efter noggrant övervägande.

Samtidig administrering med kraftfulla inducerare av CYP450

Kombinationen av fingolimod med kraftfulla inducerare av CYP450 bör användas med försiktighet. Samtidig behandling med johannesört rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Maligniteter

Kutana maligniteter
Basalcellscancer (BCC) och andra kutana neoplasier, inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposis sarkom och Merkelcellskarcinom, har rapporterats hos patienter som får fingolimod (se avsnitt 4.8). Vaksamhet för hudskador är motiverad och en medicinsk utvärdering av huden rekommenderas vid initiering och sedan var sjätte till tolfte månad, med hänsyn till klinisk bedömning. Patienten bör remitteras till en dermatolog om misstänkta skador upptäcks.

Eftersom det finns en potentiell risk för malign hudtillväxt, bör patienter som behandlas med fingolimod varnas för att utsättas för solljus utan skydd. Dessa patienter ska inte få samtidig behandling med UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Lymfom
Det har förekommit fall av lymfom i kliniska studier och efter marknadsgodkännandet (se avsnitt 4.8). De rapporterade fallen var heterogena till sin natur, främst non-Hodgkinlymfom, inklusive B-cells- och T-cellslymfom. Fall av kutant T-cellslymfom (mycosis fungoides) har observerats. Ett dödligt fall av Epstein-Barr-virus (EBV) -positivt B-cellslymfom har också observerats. Om man misstänker lymfom, ska behandlingen avbrytas.

Kvinnor i fertil ålder
På grund av risken för fostret är fingolimod kontraindicerat under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod. Innan behandlingen påbörjas, måste kvinnor i fertil ålder informeras om denna risk för fostret, de måste ha ett negativt graviditetstest och de måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under 2 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3 och 4.6 och informationen i informationspaketet för läkare).

Tumefaktiva lesioner

Sällsynta fall av tumefaktiva lesioner i samband med MS-skov rapporterades efter marknadsföringsgodkännandet. Vid allvarliga skov bör MRT utföras för att utesluta tumefaktiva lesioner. Utsättning av behandling bör övervägas av läkaren på en bedömning från fall till fall med hänsyn till individuella fördelar och risker.

Återkomst av sjukdomsaktivitet (reboundeffekt) efter utsättning av fingolimod

Efter marknadsföringen har allvarlig exacerbation av sjukdomen observerats i sällsynta fall hos vissa patienter som avbryter behandlingen med fingolimod. Detta har i allmänhet observerats inom 12 veckor efter att fingolimod har satts ut, men har också rapporterats upp till 24 veckor efter avslutad behandling med fingolimod. Försiktighet ska därför iakttas vid upphörd behandling med fingolimod. Om utsättning av fingolimod anses nödvändigt, bör risk för återfall med exceptionellt hög sjukdomsaktivitet beaktas och patienterna ska övervakas för relevanta tecken och symtom och lämplig behandling ska inledas vid behov (se ”Behandlingsstopp” nedan).

Behandlingsstopp

Vid beslut att avbryta behandlingen med Fingolimod Accord behövs ett 6 veckors intervall utan behandling, baserat på halveringstid, för att rensa fingolimod från cirkulationen (se avsnitt 5.2).

Lymfocyttalen återgår gradvis till normala värden inom 1-2 månader efter behandlingsavbrott hos de flesta patienter (se avsnitt 5.1) även om fullständig återhämtning kan ta betydligt längre tid hos vissa patienter. Insättande av andra läkemedel under denna period leder till samtidig exponering för fingolimod. Användning av immunhämmande medel strax efter utsättande av Fingolimod Accord kan leda till en additiv effekt på immunsystemet, varför försiktighet är indicerad.

Efter att ha avslutat behandling med fingolimod i samband med PML, rekommenderas det att övervaka patienter med avseende på utveckling av immunrekonstitutionssyndrom (PML-IRIS) (se ”Progressiv multifokal leukoencefalopati” ovan).

Försiktighet bör iakttas även vid upphörande av fingolimodbehandling på grund av risken för återfall (se ”Återkomst av sjukdomsaktivitet (reboundeffekt) efter utsättning av fingolimod” ovan. Om behandlingen med Fingolimod Accord anses nödvändig, ska patienterna övervakas under denna tid för relevanta tecken på ett eventuellt återfall.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen hos pediatriska patienter liknar den hos vuxna och varningarna och försiktighetsåtgärderna för vuxna gäller därför också för pediatriska patienter.

Framför allt bör följande noteras vid förskrivning av Fingolimod Accord till pediatriska patienter:
- Försiktighetsåtgärder bör följas vid tidpunkten för den första dosen (se ”Bradyarytmi” ovan). Samma försiktighetsåtgärder som för den första dosen rekommenderas när patienter byts från den dagliga dosen 0,25 mg till 0,5 mg.
- I den kontrollerade, pediatriska studien D2311 har fall av kramper, ångest, nedstämdhet och depression rapporterats med en högre frekvens hos patienter som behandlades med fingolimod jämfört med patienter som behandlades med interferon beta-1a. Försiktighet krävs i denna undergruppspopulation (se ”Pediatrisk population” i avsnitt 4.8).
- Måttliga, enstaka bilirubinökningar har noterats hos pediatriska patienter på fingolimod.
- Det rekommenderas att pediatriska patienter kompletterar alla immuniseringar enligt gällande immuniseringsanvisningar innan behandling med Fingolimod Accord inleds (se ”Infektioner” ovan).
- Det finns mycket begränsade data tillgängliga för pediatriska patienter i åldern 10–12 år, mindre än 40 kg eller vid Stadium <2 enligt Tanner (se avsnitt 4.8 och 5.1). Försiktighet krävs i dessa undergrupper på grund av den mycket begränsade kunskapen tillgänglig från den kliniska studien.
- Långsiktiga säkerhetsuppgifter i den pediatriska populationen är inte tillgängliga.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunhämmande läkemedel

Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunhämmande läkemedel ska inte samadministreras på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Försiktighet bör också iakttas när patienter går över från långverkande läkemedel med effekter på immunsystemet, såsom natalizumab, teriflunomid eller mitoxantron (se avsnitt 4.4). I kliniska studier på multipel skleros ökade inte infektionsfrekvensen vid samtidig behandling av skov med en kortvarig kortikosteroidbehandling.

Vaccination

Vaccination kan vara mindre effektiv under och upp till två månader efter behandling med Fingolimod Accord. Användning av levande, försvagade vacciner kan medföra en risk för infektioner och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Bradykardiinducerande substanser

Fingolimod har studerats i kombination med atenolol och diltiazem. Vid samtidig användning av fingolimod och atenolol i en interaktionsstudie på friska frivilliga, sjönk hjärtfrekvensen med ytterligare 15 % vid behandlingsstart med fingolimod, men denna effekt ses inte med diltiazem. Behandling med Fingolimod Accord ska inte påbörjas hos patienter som får betablockerare eller andra substanser som kan sänka hjärtfrekvensen, som antiarytmika av klass Ia och III, kalciumflödeshämmare (som verapamil eller diltiazem), ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin, på grund av de potentiellt additiva effekterna på hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om behandling med Fingolimod Accord övervägs för dessa patienter, ska råd från en kardiolog inhämtas om byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen eller lämplig övervakning vid behandlingsstart. Utökad övervakning under minst en natt rekommenderas, om behandling med läkemedel som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas.

Andra substansers farmakokinetiska interaktioner med fingolimod

Fingolimod metaboliseras främst via CYP4F2. Andra enzymer, som CYP3A4, kan också bidra till dess metabolism, framför allt i fråga om stark inducering av CYP3A4. Potenta hämmare av transportproteiner förväntas inte påverka farmakokinetiken för fingolimod. Samtidig administrering av fingolimod och ketokonazol ledde till en 1,7-faldig ökning av exponeringen för fingolimod och fingolimodfosfat (AUC) genom inhibering av CYP4F2. Försiktighet ska iakttas med substanser som kan hämma CYP3A4 (proteashämmare, antimykotika av azoltyp, vissa makrolider som klaritromycin eller telitromycin).

Samtidig administrering av karbamazepin 600 mg två gånger dagligen vid steady-state och en enkeldos av fingolimod 2 mg minskade AUC för fingolimod och dess metabolit med ungefär 40 %. Andra starka CYP3A4-enzyminducerare, t.ex. rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz och johannesört kan minska AUC för fingolimod och dess metabolit åtminstone i denna omfattning. Eftersom detta skulle kunna försämra effekten, bör samtidig administrering användas med försiktighet. Samtidig behandling med johannesört rekommenderas dock inte (se avsnitt 4.4).

Fingolimods farmakokinetiska interaktioner med andra substanser

Det är inte troligt att fingolimod interagerar med substanser som främst elimineras via CYP450-enzymerna eller via substrat för de viktigaste transportproteinerna.

Samtidig administrering av fingolimod och ciklosporin förändrade inte exponeringen för ciklosporin eller fingolimod. Därför förväntas fingolimod inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för CYP3A4.

Samtidig administrering av fingolimod och orala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel) ledde inte till någon förändring i exponeringen för det orala preventivmedlet. Inga interaktionsstudier har utförts med orala preventivmedel som innehåller andra progestagener, men fingolimod förväntas inte ha någon effekt på deras exponering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos kvinnor

Fingolimod är kontraindicerat hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.3). Därför måste ett negativt graviditetstest finnas tillgängligt innan behandling påbörjas hos kvinnor i fertil ålder och information ska ges om den allvarliga risk för fostret som läkemedlet kan utgöra. Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under 2 månader efter utsättande av Fingolimod Accord, eftersom fingolimod tar ungefär 2 månader för att elimineras ur kroppen efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Särskilda åtgärder ingår också i informationspaketet för läkare. Dessa åtgärder måste genomföras innan fingolimod förskrivs till kvinnliga patienter och under behandling.

Vid stopp av fingolimodbehandling för planering av graviditet bör eventuell återkomst av sjukdomsaktivitet tas i beaktande (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Baserat på erfarenhet hos människa, antyder data efter marknadsföringsgodkännandet att användning av fingolimod är förknippad med en tvåfaldigt ökad risk för större, medfödda missbildningar vid administrering under graviditeten, jämfört med den observerade frekvensen hos den allmänna befolkningen (2-3 %, EUROCAT).
Följande större missbildningar var mest frekvent rapporterade:

- Medfödd hjärtsjukdom som förmaks- och ventrikulära septumdefekter, Fallots tetrad
- Renala abnormiteter
- Muskuloskeletala abnormiteter

Det finns inga data om fingolimods effekter på värkarbete och förlossning.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, däribland förlust av fostret och organdefekter, i synnerhet truncus arteriosus persistens och ventrikelseptumdefekt (se avsnitt 5.3). Vidare är det känt att den receptor som påverkas av fingolimod (sfingosin 1-fosfatreceptor) är involverad i kärlbildningen under embryogenesen.

Följaktligen är fingolimod kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Behandling med fingolimod ska avbrytas 2 månader före en planerad graviditet (se avsnitt 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandlingen måste fingolimod sättas ut. Medicinsk rådgivning bör ges om risken för skadliga effekter på fostret i samband med behandling, och ultraljudsundersökningar ska utföras.

Amning

Under laktation utsöndras fingolimod i mjölk hos behandlade djur (se avsnitt 5.3). På grund av risken för allvarliga biverkningar av fingolimod hos diande barn, ska kvinnor som får Fingolimod Accord inte amma.

Fertilitet

Data från prekliniska studier tyder inte på att fingolimod skulle vara förenat med en ökad risk för försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fingolimod har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Emellertid, yrsel eller dåsighet kan ibland förekomma vid behandlingsstart. Vid start av behandling med Fingolimod Accord bör patienter observeras under 6 timmar (se avsnitt 4.4 Bradyarytmi).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (förekomst ≥10 %) vid 0,5 mg-dosen var huvudvärk (24,5 %), förhöjda leverenzymer (15,2 %), diarré (12,6 %), hosta (12,3 %), influensa (11,4 %), sinusit (10,9 %) och

ryggvärk (10,0 %).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och som härrör från erfarenhet efter marknadsföringsgodkännandet av fingolimod via spontana fallrapporter eller litteraturfall visas nedan. Frekvenserna definierades med användning av följande konvention: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Influensa Sinusit
Vanliga:	Infektioner med herpesvirus Bronkit Tinea versicolor
Mindre vanliga:	Pneumoni
Ingen känd frekvens:	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** Kryptokockinfektioner**
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl cystor och polyper)	
Vanliga:	Basalcellscancer
Mindre vanliga:	Malignt melanom****
Sällsynta:	Lymfom*** Skivepitelcancer****
Mycket sällsynta:	Kaposis sarkom****
Ingen känd frekvens:	Merkelcellskarcinom***
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Lymfopeni Leukopeni
Mindre vanliga:	Trombocytopeni
Ingen känd frekvens:	Autoimmun hemolytisk anemi*** Perifert ödem***
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens:	Överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, urtikaria och angioödem vid behandlingsstart*** Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)**
Psykiatriska tillstånd	
Vanliga:	Depression
Mindre vanliga:	Sänkt stämningsläge
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Yrsel Migrän
Mindre vanliga:	Kramper
Sällsynta:	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)*
Ingen känd frekvens:	Allvarlig förvärring av sjukdomen efter utsättning av fingolimod***
Ögon	
Vanliga:	Dimsyn
Mindre vanliga:	Makulaödem

Hjärtat	
Vanliga:	Bradykardi AV-block
Mycket sällsynta:	T-vågsinversion***
Blodkärl	
Vanliga:	Hypertoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Hosta
Vanliga:	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré
Mindre vanliga:	Illamående***
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens:	Akut leversvikt***
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Eksem Alopeci Pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Ryggvärk
Vanliga:	Myalgi Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga:	Asteni
Undersökningar och provtagningar	
Mycket vanliga:	Förhöjda leverenzymer (förhöjt alanintransaminas, gammaglutamyltransferas, aspartattransaminas)
Vanliga:	Viktminskning*** Förhöjda triglycerider i blodet
Mindre vanliga:	Sänkt neutrofiltal

* Frekvenskategorin var baserad på en beräknad exponering på cirka 10 000 patienter för fingolimod i alla kliniska studier.
** PML, IRIS och kryptokockinfektioner (inklusive fall av kryptokockmeningit) har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).
*** Biverkningar från spontana biverkningsrapporter och litteratur.
**** Frekvenskategori och riskbedömning baserades på en beräknad exponering av mer än 24 000 patienter för fingolimod 0,5 mg i alla kliniska prövningar.

Beskrivning av valda biverkningar

Infektioner
I kliniska studier på multipel skleros var den totala frekvensen av infektioner (65,1 %) vid dosen 0,5 mg likartad den för placebo. Emellertid var infektioner i nedre luftvägarna, främst bronkit och i mindre utsträckning herpesinfektion och pneumoni, vanligare hos fingolimodbehandlade patienter.

Några fall av disseminerad herpesinfektion, inklusive dödsfall, har rapporterats även vid dosen 0,5 mg.

Efter marknadsintroduktion har fall av infektioner med opportunistiska patogener, såsom virus (t.ex. varicella zoster-virus [VZV], John Cunningham-virus [JCV], som orsakar progressiv multifokal leukoencefalopati, herpes simplex-virus [HSV]), svamp (t.ex. cryptococci inklusive kryptokockmeningit) eller bakterier (t.ex. atypiska mycobacterium), rapporterats, varav några har varit dödliga (se avsnitt 4.4).

Human papillomvirus- (HPV-) infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknadsgodkännandet (se avsnitt 4.4). På grund av de immunsuppressiva egenskaperna hos fingolimod, bör vaccination mot

HPV övervägas före behandling med fingolimod med beaktande av vaccinationsrekommendationer. Cancerscreening, inklusive Pap-test, rekommenderas enligt standardbehandling.

Makulaödem
I studier på multipel skleros uppträdde makulaödem hos 0,5 % av patienterna som behandlades med den rekommenderade dosen 0,5 mg och hos 1,1 % av patienterna som behandlades med den högre dosen 1,25 mg. Majoriteten av fallen inträffade inom de första 3-4 behandlingsmånaderna. Några patienter fick dimsyn eller försämrad synskärpa, men andra var asymtomatiska och diagnostiserades vid rutinmässig oftalmologisk undersökning. Generellt förbättrades makulaödemet eller försvann spontant efter utsättande av behandlingen. Risken för återfall om behandlingen sätts in på nytt har inte utvärderats.

Incidensen av makulaödem är högre hos MS-patienter som tidigare haft uveit (17 % för patienter med tidigare uveit mot 0,6 % för patienter utan tidigare uveit). Fingolimod har inte studerats hos patienter med multipel skleros och samtidig diabetes mellitus, en sjukdom som är associerad med ökad risk för makulaödem (se avsnitt 4.4). I studier på njurtransplanterade patienter i vilka patienter med diabetes mellitus ingick, resulterade behandling med fingolimod 2,5 mg och 5 mg i en tvåfaldig ökning av incidensen av makulaödem.

Bradyarytmi
Behandlingsstart orsakar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning. I studier på multipel skleros observerades den maximala sänkningen av hjärtfrekvensen inom 6 timmar efter behandlingsstart, med sänkningar av den genomsnittliga hjärtfrekvensen med 12-13 slag per minut för fingolimod 0,5 mg. Sällsynta fall av hjärtfrekvenser under 40 slag per minut hos vuxna och under 50 slag per minut hos pediatriska patienter, observerades hos patienter på fingolimod 0,5 mg. Den genomsnittliga hjärtfrekvensen återgick mot utgångsvärdet inom 1 månad med kronisk behandling. Bradykardi var generellt asymtomatisk, men vissa patienter upplevde milda till måttliga symtom, däribland hypotension, yrsel, trötthet och/eller hjärtklappning, som försvann inom de första 24 timmarna efter behandlingsstart (se också avsnitt 4.4 och 5.1).

I kliniska studier på multipel skleros upptäcktes AV-block av grad I (förlängt PR-intervall på EKG) efter behandlingsstart hos vuxna och pediatriska patienter. I kliniska prövningar hos vuxna uppkom det hos 4,7 % av patienterna på fingolimod 0,5 mg, hos 2,8 % av patienterna på intramuskulärt interferon beta-1a och hos 1,6 % av patienterna på placebo. AV-block av grad II upptäcktes hos mindre än 0,2 % av de vuxna patienterna på fingolimod 0,5 mg. Efter introduktion på marknaden har enstaka rapporter om spontant övergående, fullständigt AV-block observerats under de sex timmarnas övervakningsperiod efter den första dosen av fingolimod. Patienterna återhämtade sig spontant. Överledningsavvikelserna som observerats både i kliniska studier och efter marknadsintroduktion var vanligtvis övergående, asymtomatiska och försvann inom de första 24 timmarna efter behandlingsstart. De flesta patienterna behövde ingen medicinsk behandling, men en patient på fingolimod 0,5 mg fick isoprenalin för asymtomatiskt AV-block av grad II, Mobitz typ I.

Efter marknadsintroduktion har enstaka, fördröjda händelser, inklusive övergående asystoli och oförklarlig död, inträffat inom 24 timmar efter den första dosen. Dessa fall har komplicerats av samtidigt givna läkemedel och/eller tidigare sjukdom. Orsakssambandet mellan sådana händelser och fingolimod är osäkert.

Blodtryck
I studier på multipel skleros var fingolimod 0,5 mg förenat med en genomsnittlig ökning på ca 3 mmHg av det systoliska blodtrycket och ca 1 mmHg av det diastoliska blodtrycket som manifesterades ca 1 månad efter behandlingsstart. Denna blodtryckshöjning kvarstod vid fortsatt behandling. Hypertoni rapporterades hos 6,5 % av patienterna på fingolimod 0,5 mg och hos 3,3 % av patienterna på placebo. Efter marknadsintroduktion har fall av hypertoni rapporterats under den första månaden efter behandlingsstart och på den första dagen av behandling, som kan kräva behandling med blodtryckssänkande medel eller att behandling med fingolimod avslutas (se även avsnitt 4.4 Effekter på blodtrycket).

Leverfunktion
Förhöjda leverenzymer har rapporterats hos vuxna och pediatriska MS-patienter som behandlades med fingolimod. I studier på multipel skleros upplevde 8,0 % och 1,8 % av de vuxna patienterna som behandlades med fingolimod 0,5 mg en asymtomatisk förhöjning av ALAT med ≥3x ULN (övre normalgräns) respektive ≥5x ULN. Hos vissa patienter höjdes levertransaminasnivåerna på nytt vid återinsättande av behandlingen, vilket stödjer ett samband med läkemedlet. I kliniska studier förekom förhöjda transaminaser när som helst under behandlingen, även om de flesta inträffade inom de första 12 månaderna. ALAT-nivåerna återgick till normalvärden inom ca 2 månader efter utsättande av behandlingen. Hos ett litet antal patienter (N=10 på 1,25 mg, N=2 på 0,5 mg) med ALAT-förhöjningar ≥5x ULN som fortsatte med behandlingen med fingolimod, återgick ALAT-värdena till normalvärden inom ca 5 månader (se även avsnitt 4.4 Leverfunktion).

Fall av kramper, däribland status epilepticus, har rapporterats vid användning av fingolimod i kliniska studier och efter marknadsgodkännandet.

Nervsystemet
I kliniska studier inträffade sällsynta fall av händelser med nervsystemet hos patienter, som behandlades med högre doser av fingolimod (1,25 mg eller 5,0 mg) inkluderande ischemisk och hemorragisk stroke och neurologiska atypiska störningar, såsom akut disseminerad encefalomyelit (ADEM)-liknande händelser.

Kärlhändelser
Sällsynta fall av perifer arteriell ocklusiv sjukdom hos patienter som behandlades med högre doser av fingolimod (1,25 mg).

Andningssystemet
Små dosberoende sänkningar av värden för forcerad exspiratorisk volym (FEV_1) och diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO) observerades efter 1 månads behandling med fingolimod och förblev sedan stabila. Efter 24 månader var sänkningen från utgångsvärdet för förväntat FEV_1 2,7 % för fingolimod 0,5 mg och 1,2 % för placebo, en skillnad som försvann efter behandlingsavbrott. För DLCO var sänkningarna efter 24 månader 3,3 % för fingolimod 0,5 mg och 2,7 % för placebo (se även avsnitt 4.4, Effekter på andningen).

Lymfom
Det har förekommit fall av lymfom av olika varianter, både i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen, däribland ett dödsfall i Epstein-Barr-virus (EBV)- positivt B-cellslymfom. Förekomsten av fall av non-Hodgkinlymfom (B-cells- och T-cells-) var i kliniska prövningar högre än förväntat i den allmänna befolkningen. Vissa fall av T-cellslymfom rapporterades också efter marknadsgodkännandet, inklusive fall av kutant T-cellslymfom (mycosis fungoides) (se även avsnitt 4.4, Maligniteter).

Hemofagocytiskt syndrom
Mycket sällsynta fall av hemofagocytiskt syndrom (HPS) med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som behandlats med fingolimod i samband med en infektion. HPS är ett sällsynt tillstånd som har beskrivits i samband med infektioner, immunosuppression och en mängd olika autoimmuna sjukdomar.

Pediatrisk population

I den kontrollerade, pediatriska studien D2311 (se avsnitt 5.1) var säkerhetsprofilen hos pediatriska patienter (i åldern 10 till under 18 år) som fick fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg dagligen överensstämmande med den som ses hos vuxna patienter. Försiktighet krävs i denna undergrupp på grund av den mycket begränsade kunskapen tillgänglig från den kliniska studien.

I den pediatriska studien rapporterades fall av kramper hos 5,6 % av fingolimodbehandlade patienter och 0,9 % av patienter som behandlades med interferon beta-1a.

Depression och ångest är kända för att inträffa med ökad frekvens i multipel sklerospopulationen. Depression och ångest har också rapporterats hos pediatriska patienter som behandlats med fingolimod.

Måttliga, enstaka bilirubinökningar har noterats hos pediatriska patienter på fingolimod.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Enkeldoser upp till 80 gånger den rekommenderade dosen (0,5 mg) tolererades väl av vuxna, friska försökspersoner. Vid 40 mg rapporterade 5 av 6 försökspersoner lindrigt tryck eller obehag över bröstet, vilket överensstämde kliniskt med en liten luftvägsreaktivitet.

Fingolimod kan ge bradykardi vid behandlingens början. Den minskade hjärtfrekvensen börjar oftast inom en timme efter första dosen och är kraftigast inom 6 timmar. Den negativa kronotropa effekten av fingolimod kvarstår efter 6 timmar och försvagas gradvis under de följande dagarna med behandling (se avsnitt 4.4 för detaljer). Det har förekommit rapporter om långsam, atrioventrikulär överledning, med isolerade rapporter om övergående, fullständigt AV-block, som spontant försvann (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om överdosering utgör första exponeringen för fingolimod är det viktigt att övervaka patienter med en kontinuerlig EKG-mätning och kontroll av hjärtfrekvens och blodtryck varje timme, åtminstone under de första 6 timmarna (se avsnitt 4.4).

Om hjärtfrekvensen är <45 slag per minut hos vuxna, <55 slag per minut hos pediatriska patienter i åldern 12 år och äldre, eller <60 slag per minut hos pediatriska patienter i åldern 10 till under 12 år, efter 6 timmar eller om EKG vid 6 timmar efter den första dosen visar ett AV-block av grad II eller högre eller ett QTc-intervall ≥500 ms, ska övervakningen utökas till åtminstone över en natt och tills symtomen har upphört. Förekomsten av AV-block av grad III ska också leda till utökad övervakning, med övervakning över natten.

Varken dialys eller plasmautbyte eliminerar fingolimod från kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, Immunsuppressiva medel, Sfingosin-1-fosfat (S1P) receptormodulatorer, ATC-kod: L04AE01

Verkningsmekanism

Fingolimod är en sfingosin 1-fosfatreceptormodulator. Fingolimod metaboliseras av sfingosinkinas till den aktiva metaboliten fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat binder vid låga nanomolära koncentrationer till sfingosin 1-fosfat-(S1P)-receptor 1 på lymfocyter och passerar snabbt blod-hjärnbarriären för att binda till S1P-receptor 1 på neurala celler i centrala nervsystemet (CNS). Genom att verka som funktionella antagonister till S1P-receptorer på lymfocyter, blockerar fingolimodfosfat lymfocyternas förmåga att lämna lymfkörtlarna, vilket orsakar omfördelning snarare än förstörelse av lymfocyter. Djurstudier har visat att denna omfördelning minskar infiltrationen av patogena lymfocyter, inklusive pro-inflammatoriska Th17-celler, till CNS, där de skulle ha medverkat till

nervinflammation och skada på nervvävnad. Djurstudier och experiment *in vitro* tyder på att fingolimod kan verka via interaktion med S1P-receptorer på neurala celler.

Farmakodynamisk effekt

Inom 4-6 timmar efter den första dosen av fingolimod 0,5 mg minskar antalet lymfocyter till ca 75 % av utgångsvärdet i perifert blod. Vid fortsatt daglig administrering fortsätter lymfocyttalet att sjunka över en tvåveckorsperiod och når ett lägsta värde på ca 500 celler/mikroliter eller ca 30 % av utgångsvärdet. Arton procent av patienterna uppnådde ett lägsta värde under 200 celler/mikroliter vid minst ett tillfälle. Låga lymfocyttal bibehålls med kronisk daglig dosering. Majoriteten av T- och B-lymfocyterna passerar regelbundet genom lymfoida organ och det är främst dessa celler som påverkas av fingolimod. Cirka 15-20 % av T-lymfocyterna är av fenotypen effektor-minnes-T-celler, som är viktiga för perifer immunövervakning. Eftersom denna undergrupp av lymfocyter oftast inte beger sig till lymfoida organ, påverkas den inte av fingolimod. Inom några dagar efter utsättande av fingolimod ökar antalet perifera lymfocyter och typiskt uppnås normala värden inom en till två månader. Kronisk dosering av fingolimod leder till en liten sänkning av neutrofiltalet till ca 80 % av utgångsvärdet. Monocyter påverkas inte av fingolimod.

Fingolimod orsakar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och minskad atrioventrikulär överledning vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4 och 4.8). Den största sänkningen av hjärtfrekvensen ses inom 6 timmar efter dosering och 70 % av den negativa kronotropa effekten uppnås den första dagen. Vid fortsatt administrering återgår hjärtfrekvensen till utgångsvärdet inom en månad. Den sänkning av hjärtfrekvensen som induceras av fingolimod kan reverseras med parenterala doser av atropin eller isoprenalin. Inhalerat salmeterol har också visats ha en blygsam positiv kronotrop effekt. Vid start av behandling med fingolimod sker en ökning av prematura förmakskontraktioner, men frekvensen av förmaksflimmer/-fladder eller kammararytmier eller ektopi ökar inte. Fingolimodbehandling är inte förenad med minskad hjärtminutvolym. Hjärtats autonoma respons, inklusive hjärtfrekvensens dygnsvariation och respons på ansträngning, påverkas inte av behandling med fingolimod.

S1P4 kan delvis bidra till effekten, men var inte huvudreceptorn ansvarig för sänkning av lymfocytantal. Verkningsmekanismen för bradykardi och vasokonstriktion studerades även *in vitro* hos marsvin samt isolerad kaninaorta och -kransartär. Man drog slutsatsen att bradykardi kunde förmedlas primärt genom aktivering av inåtriktad kaliumkanal- eller G-proteinaktiverad inåtriktad K^+-kanal (IKACh/GIRK) och att vasokonstriktion verkar förmedlas av en Rho-kinas- och kalciumberoende mekanism.

Behandling med en enkeldos eller flera doser fingolimod 0,5 och 1,25 mg under två veckor är inte förenad med någon påvisbar ökning av luftvägsmotståndet mätt som FEV_1 och forcerat exspiratoriskt flöde (FEF) 25-75. Enkeldoser av fingolimod ≥5 mg (10 gånger den rekommenderade dosen) är dock förenade med en dosberoende ökning av luftvägsmotståndet. Fingolimodbehandling med multipla doser på 0,5, 1,25 eller 5 mg är inte förenad med nedsatt syresättning eller nedsatt syremättnad vid ansträngning eller med ökad luftvägsreaktivitet för metakolin. Försökspersoner på fingolimodbehandling svarar med normal bronkvidgning på inhalerade betaantagonister.

Klinisk effekt och säkerhet

Fingolimods effekt har visats i två studier som utvärderade dagliga engångsdoser av fingolimod 0,5 mg och 1,25 mg till vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS). Båda studierna inkluderade vuxna patienter som hade haft ≥2 skov under de 2 föregående åren eller ≥1 skov under det föregående året. EDSS-poängen (Expanded Disability Status Score) låg mellan 0 och 5,5. En tredje studie som riktar sig till samma vuxna patientgrupp slutfördes efter godkännande av fingolimod.

Studie D2301 (FREEDOMS) var en 2-årig randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på 1 272 patienter (n=425 på 0,5 mg, 429 på 1,25 mg, 418 på placebo). Medianvärden för karakteristika vid studiestarten var: ålder 37 år, sjukdomsduration 6,7 år och EDSS-poäng 2,0.

Studieresultaten visas i tabell 1. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan doserna 0,5 mg och 1,25 mg i något av effektmåtten.

Tabell 1 Studie D2301 (FREEDOMS): huvudresultat

	Fingolimod 0,5 mg	**Placebo**
Kliniska effektmått		
Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått)	0,18**	0,40
Procentandel patienter som var skovfria efter 24 månader	70 %**	46 %
Andel med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning† Riskkvot (95 % CI)	17 % 0,70 (0,52; 0,96)*	24 %
MR-effektmått		
Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstorade T2-lesioner över 24 månader	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medianantal (genomsnitt) Gd-förstärkta lesioner efter 24 månader	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolymen över 24 månader	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)

† Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare
** p<0,001, *p<0,05 jämfört med placebo
Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset.

Patienter som fullföljde FREEDOMS 24-månaders grundstudie kunde gå med i en dosblind förlängningsstudie (D2301E1) och få fingolimod. Totalt deltog 920 patienter (n=331 fortsatte på 0,5 mg, 289 fortsatte på 1,25 mg, 155 bytte från placebo till 0,5 mg och 145 bytte från placebo till 1,25 mg). Efter 12 månader (månad 36), var 856 patienter (93 %) fortfarande inkluderade. Mellan månad 24 och 36, var den årliga skovfrekvensen (ARR) för patienter på fingolimod 0,5 mg i grundstudien som stod kvar på 0,5 mg 0,17 (0,21 i grundstudien). ARR för patienter som bytt från placebo till fingolimod 0,5 mg var 0,22 (0,42 i grundstudien).

Jämförbara resultat visades i en upprepad 2-årig randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på fingolimod på 1 083 patienter (n=358 på 0,5 mg, 370 på 1,25 mg, 355 på placebo) med RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Medianvärden för utgångsvärden vid behandlingsstart (baseline) var: ålder 41 år, sjukdomsduration 8,9 år, EDSS-poäng 2,5.

Tabell 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): huvudresultat

	Fingolimod 0,5 mg	**Placebo**
Kliniska effektmått		
Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått)	0,21**	0,40
Procentandel patienter som var skovfria efter 24 månader	71,5 %**	52,7 %
Andel med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning† Riskkvot (95 % CI)	25 % 0,83 (0,61; 1,12)	29 %
MR-effektmått		
Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstorade T2-lesioner över 24 månader	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medianantal (genomsnitt) Gd-förstärkta lesioner efter 24 månader	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolymen över 24 månader	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare ** p<0,001 jämfört med placebo Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) var en 1-årig, randomiserad, dubbelblind, dubbeldummy, fas III-studie med aktiv kontroll (interferon beta-1a) på 1 280 patienter (n=429 på 0,5 mg, 420 på 1,25 mg, 431 på interferon beta-1a, 30 µg givet som intramuskulär injektion en gång i veckan). Medianvärden för karakteristika vid studiestarten var: ålder 36 år, sjukdomsduration 5,9 år och EDSS-poäng 2,0. Studieresultaten visas i tabell 3. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan doserna 0,5 mg och 1,25 mg i något av studiens effektmått.

Tabell 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): huvudresultat

	Fingolimod 0,5 mg	**Interferon beta-1a, 30 mikrog**
Kliniska effektmått		
Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått)	0,16**	0,33
Procentandel patienter som var skovfria efter 12 månader	83 %**	71 %
Andel med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning† Riskkvot (95 % CI)	6 % 0,71 (0,42; 1,21)	8 %
MR-effektmått		
Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstorade T2-lesioner över 12 månader	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medianantal (genomsnitt) Gd-förstärkta lesioner efter 12 månader	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolymen över 12 månader	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare * p<0,01, **p<0,001 jämfört med interferon beta-1a Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset.		

Patienter som fullföljde TRANSFORMS 12-månaders grundstudie kunde gå med i en dosblind förlängning (D2302E1) och få fingolimod. Totalt deltog 1 030 patienter, men 3 av dessa patienter fick ingen behandling (n=356 fortsatte på 0,5 mg, 330 fortsatte på 1,25 mg, 167 bytte från interferon beta-1a till 0,5 mg och 174 från interferon beta-1a till 1,25 mg). Efter 12 månader (månad 24), var 882 patienter (86 %) fortfarande inkluderade. Mellan månad 12 och 24, var ARR för patienter med fingolimod 0,5 mg i grundstudien som stod kvar på 0,5 mg 0,20 (0,19 i grundstudien). ARR för patienter som bytte från interferon beta-1a till fingolimod 0,5 mg var 0,33 (0,48 i grundstudien).

Poolade resultat av studierna D2301 och D2302 visade en konsekvent och statistiskt signifikant sänkning av den annualiserade skovfrekvensen jämfört med jämförelseläkemedlet i subgrupper uppdelade efter kön, ålder, tidigare behandling mot multipel skleros, sjukdomsaktivitet eller nivå av funktionsnedsättning vid studiestart.

Ytterligare analyser av data från kliniska prövningar visar på en enhetlig behandlingseffekt hos subgrupper av patienter med mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros.

Pediatrisk population

Effekten och säkerheten av dagliga engångsdoser av fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg (dos vald utifrån kroppsvikt och exponeringsmätningar) har fastställts hos barn i åldern 10 till <18 år med skovvis förlöpande multipel skleros.

Studie D2311 (PARADIGMS) var en dubbelblind, dubbeldummy, aktivt kontrollerad studie med en flexibel varaktighet upp till 24 månader, med 215 patienter 10 till <18 år (n=107 på fingolimod, 108 på interferon beta-1a 30 mikrog genom intramuskulär injektion en gång i veckan).

Medianvärdena för egenskaper vid behandlingsstart var: ålder 16 år, mediansjukdomstid 1,5 år och EDSS-poäng 1,5. Majoriteten av patienterna var Stadium 2 eller högre (94,4 %) enligt Tanner och vägde >40 kg (95,3 %). Sammanlagt fullbordade 180 (84 %) patienter huvudfasen på studieläkemedel (n=99 [92,5 %] på fingolimod, 81 [75 %] på interferon beta-1a). Resultatutfallen visas i tabell 4.

Tabell 4 Studie D2311 (PARADIGMS): huvudresultat

	Fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg	**Interferon beta-1a 30 mikrog**
Kliniska effektmått	N=107	N=107#
Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått)	0,122**	0,675
Procentandel patienter som var skovfria efter 24 månader	85,7**	38,8
MR-effektmått		
Annualiserat antal nytillkomna eller nyligen förstorade T2-lesioner	n=106	n=102
Justerat medelvärde	4,393**	9,269
Antal Gd-förstärkta T1-lesioner per skanning upp till månad 24	n=106	n=101
Justerat medelvärde	0,436**	1,282
Annualiserad hastighet av hjärnatrofi från behandlingsstart upp till månad 24	n=96	n=89
Minsta kvadratiska medelvärdet (Least Square Mean)	-0,48*	-0,80

En patient som randomiserades för att få interferon beta-1a genom intramuskulär injektion kunde inte svälja dubbeldummyläkemedlet och avbröt studien. Patienten uteslöts från den fullständiga analys- och säkerhetsuppsättningen.
* p<0,05, ** p<0,001, jämfört med interferon beta-1a.
Alla analyser av kliniska effektmått var på den fullständiga analysuppsättningen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska data erhölls från vuxna, friska försökspersoner, njurtransplanterade vuxna patienter och vuxna patienter med multipel skleros.

Den farmakologiskt aktiva metabolit som svarar för effekten är fingolimodfosfat.

Absorption

Fingolimod absorberas långsamt (t_{max} 12-16 timmar) och i hög grad (≥85 %). Den apparenta absoluta orala biotillgängligheten är 93 % (95 % konfidensintervall: 79-111 %). Steady state-koncentrationer i blodet uppnås inom 1 till 2 månader efter administrering en gång om dagen och ligger på en nivå som är ca 10 gånger högre än den koncentration som erhålls med den initiala dosen.

Födointag förändrar inte C_{max} eller exponering (AUC) för fingolimod. C_{max} för fingolimodfosfat minskade något med 34 %, men AUC var oförändrad. Således kan Fingolimod Accord tas utan hänsyn till måltider (se avsnitt 4.2).

Distribution

Fingolimod distribueras i hög grad i röda blodkroppar med en fraktion i blodkroppar på 86 %. Fingolimodfosfat har ett mindre upptag i blodkroppar på <17 %. Fingolimod och fingolimodfosfat binds i hög grad till proteiner (>99 %).

Fingolimod distribueras i hög grad till kroppsvävnader med en distributionsvolym på ca 1 200±260 liter. En studie på fyra friska individer som fick en intravenös enkeldos av en analog av fingolimod märkt med radioaktivt jod visade att fingolimod passerar över till hjärnan. I en studie på 13 manliga patienter med multipel skleros som fick fingolimod 0,5 mg/dag var den genomsnittliga mängden av fingolimod (och fingolimodfosfat) i ejakulat vid steady-state ungefär 10 000 gånger lägre än den oralt administrerade dosen (0,5 mg).

Metabolism

Fingolimod transformeras hos människa genom reversibel stereoselektiv fosforylering till den farmakologiskt aktiva (S)-enantiomeren av fingolimodfosfat. Fingolimod elimineras genom oxidativ biotransformation, som katalyseras huvudsakligen via CYP4F2 och möjligen andra isoenzymer och efterföljande fettsyraliknande nedbrytning till inaktiva metaboliter. Bildning av farmakologiskt inaktiva, opolära ceramidanaloger av fingolimod observerades också. Det huvudsakliga enzymet involverat i metabolismen av fingolimod är delvis identifierat och kan vara antingen CYP4F2 eller CYP3A4.

Efter administrering av en oral enkeldos av [^{14}C]-fingolimod är de huvudsakliga fingolimodrelaterade komponenterna i blodet, bedömt på basis av deras andel av AUC av samtliga radiomärkta komponenter upp till 34 dagar efter dosering, oförändrat fingolimod (23 %), fingolimodfosfat (10 %) och inaktiva metaboliter (M3-karboxylsyrametabolit (8 %), M29-ceramidmetabolit (9 %) och M30-ceramidmetabolit (7 %)).

Eliminering

Fingolimods blodclearance är 6,3±2,3 l/tim och den genomsnittliga apparenta terminala eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) är 6-9 dagar. Blodnivåerna av fingolimod och fingolimodfosfat sjunker parallellt i terminalfasen, vilket leder till likartade halveringstider för båda.

Efter oral administrering utsöndras ca 81 % av dosen långsamt i urinen som inaktiva metaboliter. Fingolimod och fingolimodfosfat utsöndras inte intakta i urinen, men är huvudkomponenterna i feces, där de vardera motsvarar mindre än 2,5 % av dosen. Efter 34 dagar har den administrerade dosen återvunnits till 89 %.

Linjäritet

Koncentrationerna av fingolimod och fingolimodfosfat ökar på ett till synes dosberoende sätt efter multipla dagliga engångsdoser på 0,5 eller 1,25 mg.

Karakteristika i specifika patientgrupper

Kön, etnicitet och nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken för fingolimod och fingolimodfosfat skiljer sig inte mellan män och kvinnor, mellan patienter med olika etniskt ursprung eller mellan patienter med mild till grav njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion
Hos personer med mild, måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass A, B eller C) observerades ingen förändring av C_{max} för fingolimod, men AUC för fingolimod ökade med 12 %, 44 % respektive 103 %. Hos patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass C) sjönk C_{max} för fingolimodfosfat med 22 % men AUC förändrades inte väsentligt. Farmakokinetiken för fingolimodfosfat utvärderades inte hos patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning. Den apparenta halveringstiden i eliminationsfasen för fingolimod är oförändrad hos personer med mild leverfunktionsnedsättning men förlängs med ca 50 % hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Fingolimod ska inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) (se avsnitt 4.3). Fingolimod ska introduceras med försiktighet hos patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

Äldre population
Den kliniska erfarenheten och farmakokinetiska informationen beträffande patienter över 65 år är begränsad. Fingolimod Accord ska användas med försiktighet hos patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Hos pediatriska patienter (i åldern 10 år och äldre) ökar fingolimodfosfatkoncentrationen på ett synbart dosproportionellt sätt mellan 0,25 mg och 0,5 mg.

Fingolimodfosfatkoncentrationen vid steady state är cirka 25 % lägre hos pediatriska patienter (i åldern 10 år och äldre) efter daglig administrering av 0,25 mg eller 0,5 mg fingolimod jämfört med koncentrationen hos vuxna patienter behandlade med fingolimod 0,5 mg en gång dagligen.

Det finns inga data tillgängliga för pediatriska patienter under 10 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för fingolimod bedömdes i mus, råtta, hund och apa. De främsta målorganen var lymfsystemet (lymfopeni och lymfoid atrofi), lungor (ökad vikt, glattmuskelhypertrofi i den bronkoalveolära förbindelsen) och hjärtat (negativ kronotrop effekt, blodtrycksstegring, perivaskulära förändringar och myokardiell degenerering) i flera arter; blodkärl (vaskulopati) endast i råtta vid doser på 0,15 mg/kg och högre i en 2-årig studie, vilket representerar en ca fyrfaldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid daglig dosering av 0,5 mg.

Inga tecken på karcinogenicitet observerades i en 2-årig bioanalys i råtta vid orala fingolimoddoser upp till den maximalt tolererade dosen på 2,5 mg/kg vilket motsvarar en ca 50-faldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid dosen 0,5 mg. I den 2-åriga musstudien sågs dock en ökad incidens av malignt lymfom vid doser på 0,25 mg/kg, vilket representerar en sexfaldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid daglig dosering av 0,5 mg.

Fingolimod var varken mutagent eller klastogent i djurstudier.

Fingolimod hade ingen effekt på spermietalet/-motiliteten eller på fertiliteten hos han- och honråtta upp till den högsta testade dosen (10 mg/kg), vilket motsvarar en ca 150-faldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid en daglig dos om 0,5 mg.

Fingolimod var teratogent hos råtta när det gavs i doser på 0,1 mg/kg eller mer. Läkemedelsexponering hos råttor vid denna dos var liknande den hos patienter vid den terapeutiska dosen (0,5 mg). De vanligaste fetala viscerala missbildningarna inkluderade truncus arteriosus persistens och ventrikelseptumdefekt. Den teratogena potentialen hos kanin kunde inte utvärderas fullt ut men en ökad embryo-fetal mortalitet sågs vid doser på 1,5 mg/kg och högre, och vid 5 mg/kg sågs en reduktion av viabla foster liksom fetal tillväxtretardation. Läkemedelsexponering hos kaniner vid dessa doser var liknande den hos patienter.

Hos råtta sjönk överlevnaden hos F1-generationen i den tidiga postpartumperioden vid doser som inte orsakade maternell toxicitet. Fingolimodbehandling påverkade emellertid inte F1-generationens kroppsvikt, utveckling, beteende eller fertilitet.

Under laktation utsöndrades fingolimod i behandlade djurs mjölk i koncentrationer som är 2-3 gånger högre än koncentrationen i maternell plasma. Fingolimod och dess metaboliter passerar placentabarriären hos dräktiga kaniner.

Juvenila djurstudier

Resultaten från två toxicitetsstudier hos unga råttor visade små effekter på neurologiskt beteendesvar, försenad sexuell mognad och ett minskat immunsvar mot upprepade stimuleringar med keyhole limpet haemocyanin (KLH), vilka inte ansågs vara ogynnsamma. Sammantaget var de behandlingsrelaterade effekterna av fingolimod hos unga djur jämförbara med de som ses hos vuxna råttor vid liknande dosnivåer, med undantag för förändringar i bentäthet och nedsatt neurologiskt beteende (reducerad

auditiv skrämselrespons) observerade vid doser på 1,5 mg/kg och högre hos unga djur och frånvaron av glattmuskelhypertrofi i lungorna hos de unga råttorna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Pregelatiniserad stärkelse
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7, 28 eller 98 hårda kapslar.
Perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7 x 1, 28 x 1 eller 98 x 1 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1450/001-006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 juni 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Fingolimod Accord i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionskanaler och andra aspekter av programmet, med behörig nationell myndighet (NCA).

MAH ska se till i varje medlemsstat (MS) där Fingolimod Accord marknadsförs, att alla läkare som avser att förskriva Fingolimod Accord förses med ett uppdaterat informationspaket för läkare, innehållande:

1. Produktresumé (SmPC);
2. Läkarens checklista till vuxna och pediatriska patienter att överväga innan förskrivning av Fingolimod Accord;
3. Guiden för patient/förälder/vårdnadshavare, som ska ges till alla patienter, deras föräldrar (eller juridiska ombud) och vårdnadshavare.
4. Det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet, som ska ges till alla patienter, deras föräldrar (eller juridiska ombud) och vårdnadshavare, vid behov.

Läkarens checklista

Läkarens checklista ska innehålla följande information:

Säkerhetsfrågor	**Viktiga säkerhetsmeddelanden**
Bradyarytmi (inklusive ledningsdefekter och bradykardi komplicerad av hypotoni) som inträffar efter första dosen	• Inled inte behandling med Fingolimod Accord hos patienter med hjärtsjukdom eller som tar läkemedel för vilka Fingolimod Accord är kontraindicerat. • Innan behandling med Fingolimod Accord påbörjas hos patienter med underliggande medicinska tillstånd eller som samtidigt tar läkemedel som medför en ökad risk för allvarliga rytmrubbningar eller bradykardi, se till att de förväntade fördelarna uppväger de potentiella riskerna och sök råd från en kardiolog om lämplig övervakning (åtminstone utökad övervakning av behandlingsstart över natten) och/eller justering av de samtidigt givna läkemedlen. • Övervaka alla patienter med avseende på tecken och symtom på bradykardi under en period av minst 6 timmar efter den första dosen av Fingolimod Accord, inklusive att utföra ett elektrokardiogram (EKG) och blodtrycksmätning före och 6 timmar efter den första dosen. • Om tecken och symtom på bradyarytmi efter dos uppträder, förläng den första dosövervakningen enligt riktlinjerna tills den försvinner; var bekant med kriterier (d.v.s. behov av farmakologisk intervention, åldersspecifika hjärtfrekvensgränser, nya EKG-fynd) som skulle motivera övervakning över natten. • Följ rekommendationerna för övervakning av första dosen efter behandlingsavbrott eller ökning av daglig dos.

Förhöjning av levertransaminaser	• Inled inte behandling med Fingolimod Accord hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). • Transaminas- och bilirubinnivåer ska erhållas före påbörjad behandling med Fingolimod Accord, övervakas var tredje månad under det första behandlingsåret, och periodiskt därefter, upp till 2 månader efter utsättande av Fingolimod Accord. • För asymtomatiska förhöjningar av leverfunktionstester (LFT), utför LFT oftare om ökningen av transaminas är större än 3 gånger till mindre än 5 gånger övre normalgräns (ULN) utan ökning av serumbilirubin. Avbryt behandlingen med Fingolimod Accord vid transaminasökning som är minst 5 gånger ULN eller minst 3 gånger ULN associerad med någon ökning av serumbilirubin. Återinsätt Fingolimod Accord först efter noggrant övervägande av nytta-risk. • För patienter med kliniska symtom på leverdysfunktion, utvärdera omedelbart och avbryt behandlingen med Fingolimod Accord om betydande leverskada bekräftas. Om serumnivåerna återgår till det normala (inklusive om en alternativ orsak till leverdysfunktionen upptäcks), kan behandling med Fingolimod Accord återupptas baserat på en noggrann nytta-riskbedömning av patienten.
Makulaödem	• Erhåll en oftalmologisk bedömning innan behandling med Fingolimod Accord påbörjas hos patienter med diabetes eller tidigare uveit. • Erhåll en oftalmologisk bedömning hos alla patienter 3 till 4 månader efter påbörjad behandling med Fingolimod Accord. • Det rekommenderas att avbryta behandlingen med Fingolimod Accord hos patienter som utvecklar makuladegeneration. Återinsätt Fingolimod Accord först efter noggrant övervägande av nytta-risk.

Opportunistiska infektioner inklusive varicella zoster-virus (VZV), herpesvirusinfektioner andra än VZV, svampinfektioner	• Inled inte behandling med Fingolimod Accord hos patienter med immunbristsyndrom, ökad risk för opportunistiska infektioner inklusive immunförsvagade patienter eller allvarliga aktiva eller aktiva kroniska infektioner (t.ex. hepatit eller tuberkulos). • Behandling med Fingolimod Accord kan inledas hos patienter som har haft en allvarlig aktiv infektion som har försvunnit. • Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva behandlingar ska inte ges samtidigt på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet. Överväg noga alla beslut om långvarig samtidig användning av kortikosteroider. • Övervaka antalet lymfocyter i perifert blod före och under behandling med Fingolimod Accord. Avbryt behandlingen vid lymfocytantal <0.2 x 10^9/l tills återhämtning. • Instruera patienterna att rapportera tecken och symtom på infektioner under, och i upp till två månader efter, behandling med Fingolimod Accord. • För potentiellt allvarliga infektioner, utvärdera patienten omgående och överväg en remiss till infektionsmottagning. Överväg att avbryta behandlingen med Fingolimod Accord och nytta-risk med all eventuell efterföljande återinsättning. • Var medveten om att allvarliga, livshotande och ibland dödliga fall av opportunistiska infektioner i det centrala nervsystemet (CNS) har inträffat under behandling med Fingolimod Accord, inklusive herpesvirusinfektion (encefalit, meningit och meningo-encefalit; observerad när som helst) och kryptokockmeningit, (observerad efter cirka 2-3 år). • Behandling med Fingolimod Accord ska avbrytas hos patienter med CNS-herpesinfektioner. Behandling med Fingolimod Accord ska suspenderas hos patienter med kryptokockmeningit med noggrannt övervägande med en specialist innan återupptagande. • Informera patienterna om att de inte ska få levande försvagade vacciner under behandling med Fingolimod Accord och att andra vacciner kan vara mindre effektiva. • Innan behandling med Fingolimod Accord påbörjas, kontrollera varicellastatus och rekommendera en fullständig vaccinationskur för VZV hos antikroppsnegativa patienter. Skjut upp påbörjandet av behandlingen i 1 månad för att ge full effekt av vaccinationen. • Rekommendera vaccination mot humant papillomvirus (HPV) innan behandlingen påbörjas.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	• Behandla inte med Fingolimod Accord hos patienter med misstänkt eller bekräftad PML. • Tänk på att PML främst har observerats efter 2 eller fler års behandling med fingolimod. • Se till att patienterna har en magnetisk resonanstomografi (MRT) vid baslinjen, vanligtvis inom 3 månader innan behandling med Fingolimod Accord påbörjas. Årliga MRT-undersökningar kan övervägas särskilt hos patienter med flera riskfaktorer som vanligtvis är förknippade med PML. • Om det finns misstanke om PML, utför en diagnostisk MRT omedelbart och sätt ut Fingolimod Accord tills PML har uteslutits. Om PML bekräftas måste behandlingen med Fingolimod Accord avbrytas permanent. • Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) har rapporterats hos patienter som behandlats med S1P-receptormodulatorer, inklusive fingolimod, och som utvecklade PML och därefter avbröt behandlingen. Tiden till debut av IRIS hos patienter med PML var vanligtvis från veckor till månader efter att S1P-receptormodulatorn sattes ut. Övervakning av utvecklingen av IRIS och lämplig behandling av den associerade inflammationen ska utföras.
Reproduktionstoxicitet	• Fingolimod Accord är teratogent och kontraindicerat hos kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiva preventivmedel eller som är gravida. • Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i två månader efter avslutad behandling. • Rådgör med kvinnor i fertil ålder, inklusive unga kvinnor, deras föräldrar eller juridiska företrädare, om riskerna för fostret och att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i två månader efter avslutad behandling, innan behandling påbörjas och regelbundet därefter. • Bekräfta ett negativt graviditetstest innan behandlingen påbörjas och upprepa med lämpliga intervall. • Avbryt behandlingen med Fingolimod Accord om en kvinna blir gravid och överväg eventuell återkomst av sjukdomsaktivitet. • Instruera patienten att sluta med Fingolimod Accord två månader innan försök att bli gravid.
Hudcancer (basalcellscancer, Kaposis sarkom, malignt melanom, Merkelcellskarcinom, skivepitelcancer)	• Utför hudundersökning före behandlingsstart och var 6:e till 12:e månad. • Remittera patienter till en hudläkare om misstänkta lesioner upptäcks. • Varning för exponering för solljus utan skydd. • Instruera patienten att undvika samtidig fototerapi med UV-B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Användning hos pediatriska patienter, inklusive påverkan på tillväxt och utveckling	• Alla varningar och försiktighetsåtgärder och övervakning hos vuxna gäller även pediatriska patienter. • Bedöm stadier enligt Tanner, längd och vikt enligt vårdstandard. • Se till att vaccinationsstatusen är uppdaterad innan behandling med Fingolimod Accord påbörjas. • Övervaka tecken och symtom på depression och ångest.

Guide för patient/förälder/vårdnadshavare

Guiden för patienten/föräldrar/vårdnadshavare ska innehålla följande information:

Säkerhetsfrågor	**Viktiga säkerhetsmeddelanden**
Bradyarytmi (inklusive ledningsdefekter och bradykardi komplicerad av hypotoni) som inträffar efter första dosen	• Informera läkaren om du har underliggande hjärtsjukdomar eller tar mediciner som är kända för att minska din hjärtfrekvens. • Läkaren kommer att utföra en EKG- och blodtrycksmätning före den första dosen av Fingolimod Accord. • Läkaren kommer att övervaka din hjärtfrekvens efter den första dosen. Långvarig övervakning över natten kan krävas. Uppföljningsövervakning kan krävas vid återupptagande av behandlingen. • Informera omedelbart läkare om symtom som tyder på låg hjärtfrekvens (såsom yrsel, svindel, illamående eller hjärtklappning) som utvecklas efter den första dosen av Fingolimod Accord. • Ring läkaren vid missade doser eftersom den första dosövervakningen kan behöva upprepas.
Förhöjning av levertransaminaser	• Informera läkaren om du har leverproblem. • Läkaren kommer att utföra leverfunktionstester innan behandlingen påbörjas, med bestämda intervaller under behandlingen och i upp till 2 månader efter avslutad behandling. • Informera läkaren om du märker några av tecknen på leverskada (som gulfärgning av huden eller ögonvitorna, onormalt mörk urin, smärta på höger sida av magområdet, oförklarligt illamående och kräkningar).
Makulaödem	• Läkaren kan ordna en ögonbedömning innan du börjar behandlingen med Fingolimod Accord och vid behov under behandlingen. En uppföljande ögonbedömning kan göras 3-4 månader efter start av behandlingen med Fingolimod Accord. • Informera omedelbart läkaren om eventuella symtom på synförändringar under behandlingen och i upp till två månader efter avslutad behandling med Fingolimod Accord.

Opportunistiska infektioner inklusive varicella zoster-virus (VZV), herpesvirusinfektioner andra än VZV, svampinfektioner	• Läkaren kommer att övervaka antalet lymfocyter i blodet före och under behandling med Fingolimod Accord. Behandling med Fingolimod Accord kan avbrytas om antalet lymfocyter i blodet är för lågt. • Informera omedelbart läkaren om tecken och symtom på infektion, under och upp till två månader efter behandling med Fingolimod Accord (såsom feber, influensaliknande symtom, huvudvärk åtföljd av stel nacke, ljuskänslighet, illamående, bältros och/eller förvirring eller kramper [kan vara symtom på meningit och/eller encefalit]).
Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	• PML är en sällsynt hjärnsjukdom som orsakas av en infektion som kan leda till allvarlig funktionsnedsättning eller död. • Läkaren kommer att ordna magnetisk resonanstomografi (MRT) innan du påbörjar behandlingen och under behandlingen för att övervaka risken för PML. • Informera omedelbart läkaren om du tror att din MS förvärras eller om du märker några nya symtom under och efter behandling med Fingolimod Accord, till exempel förändringar i humör eller beteende, ny eller förvärrad svaghet på ena sidan av kroppen, förändringar av synen, förvirring, minnesbortfall eller tal- och kommunikationssvårigheter. Dessa kan vara symtom på PML eller en inflammatorisk reaktion (känd som immunrekonstitutionssyndrom eller IRIS) som kan uppstå hos patienter med PML, när Fingolimod Accord försvinner från kroppen efter att de slutat ta det. • Prata med din partner eller vårdare och informera dem om din behandling. Symtom kan uppstå som du kanske inte blir medveten om själv.
Hudcancer (basalcellscancer, Kaposis sarkom, malignt melanom, Merkelcellskarcinom, skivepitelcancer)	• Informera omedelbart läkaren om några hudknölar (t.ex. blanka, pärlskimrande knutor), fläckar eller öppna sår som inte läker inom några veckor noteras. Hudcancer har rapporterats hos patienter med multipel skleros som behandlats med Fingolimod Accord. Symtom på hudcancer kan inkludera onormal tillväxt eller förändringar av hudvävnad (t.ex. ovanliga födelsemärken) med en förändring i färg, form eller storlek över tiden.
Reproduktionstoxicitet	• Fingolimod Accord får inte ges till kvinnor som kan bli gravida och som inte använder effektiva preventivmedel eller som är gravida. • Om du är en kvinna i fertil ålder måste du använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i två månader efter att behandlingen avbrutits. • Rapportera omedelbart till läkaren varje (avsedd eller oavsiktlig) graviditet under behandlingen och upp till två månader efter avslutad behandling med Fingolimod Accord.

Specifikt för pediatriska patienter	Alla varningar och försiktighetsåtgärder och övervakning hos vuxna gäller även pediatriska patienter. Dessutom: • Läkaren kommer att bedöma längd, vikt och pubertetsstatus enligt vårdstandard. • Läkaren kommer att se till att din vaccinationsstatus är uppdaterad innan du påbörjar behandling med Fingolimod Accord. • Övervaka tecken och symtom på depression och ångest.

Graviditetsspecifikt patientpåminnelsekort

Det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet ska innehålla följande nyckelmeddelanden:

- OM FINGOLIMOD ACCORD ANVÄNDS UNDER GRAVIDITET KAN DET SKADA DITT OFÖDDA BARN. Fingolimod Accord är kontraindicerat under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiva preventivmedel. Det är viktigt att du använder effektiva preventivmedel medan du tar Fingolimod Accord och i 2 månader efter att du slutat ta det för att undvika att bli gravid. Läkaren kommer att ge råd om effektiva preventivmedel.
- Läkaren kommer att ge råd innan behandlingen påbörjas och regelbundet därefter angående risken för att Fingolimod Accord skadar ett ofött barn och nödvändiga åtgärder för att minimera denna risk.
- Ett graviditetstest måste utföras och negativa resultat verifieras av läkaren innan behandlingen påbörjas. Ett graviditetstest måste upprepas med lämpliga intervall.
- Kvinnor får INTE bli gravida under behandling. Om du blir gravid eller vill bli gravid måste Fingolimod Accord sättas ut.
- Informera läkaren omedelbart om du tror att du är gravid. Läkaren kommer att ge råd i händelse av graviditet och utvärdering av resultatet av eventuell graviditet.
- Informera omedelbart läkaren om multipel sklerosen förvärras efter avslutad behandling med Fingolimod Accord.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fingolimod Accord 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 hårda kapslar
28 hårda kapslar
98 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Svälj varje kapsel hel

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fingolimod Accord 0,5 mg kapslar
fingolimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fingolimod Accord 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 x 1 hårda kapslar
28 x 1 hårda kapslar
98 x 1 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Svälj varje kapsel hel

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fingolimod Accord 0,5 mg kapslar
fingolimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Fingolimod Accord 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Fingolimod Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Fingolimod Accord
3. Hur du tar Fingolimod Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fingolimod Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Fingolimod Accord är och vad det används för

Vad Fingolimod Accord är
Den aktiva substansen i Fingolimod Accord är fingolimod.

Vad Fingolimod Accord används för
Fingolimod Accord används till vuxna och till barn och ungdomar (i åldern 10 år och äldre) för att behandla skovvis förlöpande multipel skleros (MS), närmare bestämt hos:
- Patienter som inte svarat trots behandling med en MS-behandling.

eller
- Patienter som har snabb utveckling av svår MS.

Fingolimod Accord botar inte MS, men bidrar till att minska antalet skov och till att bromsa utvecklingen av fysiska funktionshinder på grund av MS.

Vad är multipel skleros
MS är en kronisk sjukdom som påverkar centrala nervsystemet (CNS), som består av hjärnan och ryggmärgen. Vid MS förstörs den skyddande skida (som kallas myelin) som omger nerverna i CNS på grund av inflammation, vilket gör att nerverna inte fungerar som de ska. Detta kallas demyelinisering.

Skovvis förlöpande MS kännetecknas av upprepade attacker (skov) av symtom från nervsystemet som speglar inflammationen i CNS. Symtomen varierar från patient till patient, men de typiska symtomen är gångsvårigheter, domningar, synstörningar eller balansrubbningar. När skovet är över kan symtomen försvinna helt, men vissa besvär kan också kvarstå.

Hur Fingolimod Accord fungerar
Fingolimod Accord bidrar till att skydda mot immunsystemets angrepp på CNS genom att minska vissa vita blodkroppars (lymfocyters) förmåga att röra sig fritt i kroppen och genom att hindra dessa som orsakar inflammation från att nå fram till hjärnan och ryggmärgen. Detta begränsar nervskador som MS orsakar. Fingolimod Accord sänker också några av kroppens immunreaktioner.

2. Vad du behöver veta innan du tar Fingolimod Accord

Ta inte Fingolimod Accord
- om du har **nedsatt immunsvar** (på grund av ett immunbristsyndrom, sjukdom eller läkemedel som hämmar immunsystemet).
- om din läkare misstänker att du kan ha **en sällsynt hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller om PML har bekräftats**.
- om du har en **svår, aktiv infektion eller aktiv, kronisk infektion** som hepatit eller tuberkulos.
- om du har en **aktiv cancer**.
- om du har **allvarliga leverbesvär**.
- **om du har haft hjärtinfarkt, angina, stroke eller varning om stroke eller vissa typer av hjärtsvikt under de senaste 6 månaderna.**
- om du har vissa typer av **oregelbundna eller onormala hjärtslag** (arytmi), inklusive patienter i vilka elektrokardiogrammet (EKG) visar ett långt QT-intervall innan du börjar använda Fingolimod Accord.
- **om du tar eller nyligen har tagit medicin för oregelbundna hjärtslag,** såsom kinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol.
- om du är **gravid** eller **en kvinna i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod**.
- **om du är allergisk** mot fingolimod eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om detta gäller dig eller om du är osäker, **ska du tala med din läkare innan du tar Fingolimod Accord.**

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Fingolimod Accord:
- **om du har svåra andningsproblem under sömnen (svår sömnapné).**
- **om du har fått veta att du har ett onormalt EKG.**
- **om du har symtom på långsam hjärtfrekvens (t.ex. yrsel, illamående eller hjärtklappningar).**
- **om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som sänker hjärtfrekvensen** (som betablockerare, verapamil, diltiazem eller ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin).
- **om du tidigare har drabbats av plötslig medvetslöshet eller svimning (synkope).**
- **om du planerar att vaccinera dig.**
- **om du aldrig har haft vattkoppor.**
- **om du har eller har haft synstörningar** eller andra tecken på svullnad i det centrala synområde (gula fläcken eller makula) som sitter längst bak i ögat (ett tillstånd som kallas makulaödem, se nedan), inflammation eller infektion i ögat (uveit) **eller om du har diabetes** (vilket kan orsaka problem med ögonen).
- **om du har leverbesvär**.
- om du har **högt blodtryck som inte kan kontrolleras med läkemedel**.
- om du har **allvarliga lungbesvär** eller rökhosta.

Om detta gäller dig eller om du är osäker, **ska du tala med din läkare innan du tar Fingolimod Accord.**

<u>Långsam hjärtfrekvens (bradykardi) och oregelbunden hjärtrytm</u>
I början av behandlingen eller efter att ha tagit den första dosen på 0,5 mg när du bytt från en daglig dos på 0,25 mg, kan Fingolimod Accord få hjärtat att slå långsammare. Detta kan leda till att du känner dig yr eller trött eller känner hjärtslagen tydligt, eller till att blodtrycket sjunker. **Om dessa effekter är allvarliga, ska du berätta det för din läkare eftersom du kan behöva omedelbar behandling.** Fingolimod Accord kan också orsaka oregelbunden hjärtrytm, särskilt efter den första dosen. Oregelbunden hjärtrytm återgår vanligen till att bli normal på mindre än en dag. Långsam hjärtfrekvens återgår vanligen till att bli normal inom en månad. Under denna period förväntas vanligtvis inga kliniskt relevanta effekter på hjärtfrekvensen.

Din läkare kommer att be dig stanna kvar på läkarmottagningen eller kliniken i åtminstone 6 timmar, med puls- och blodtrycksmätningar varje timme, efter att du har tagit den första dosen av Fingolimod

Accord eller efter att ha tagit den första dosen på 0,5 mg när du bytt från en daglig dos på 0,25 mg, så att lämpliga åtgärder kan vidtas i händelse av biverkningar som förekommer i början av behandlingen. Du ska ha en EKG-mätning som utförs före den första dosen av Fingolimod Accord och efter den 6 timmar långa övervakningsperioden. Din läkare kan övervaka ditt EKG kontinuerligt under den tiden. Om du efter denna 6-timmarsperiod har en mycket långsam eller minskande hjärtfrekvens, eller om ditt EKG visar avvikelser, kan du behöva övervakas under en längre period (i minst 2 timmar till och eventuellt över natten), tills dessa har försvunnit. Detsamma kan gälla om du återupptar behandlingen med Fingolimod Accord efter ett avbrott i behandlingen, beroende på både hur länge avbrottet var och hur länge du hade tagit Fingolimod Accord före avbrottet.

Om du har eller om du är i riskzonen för, onormal eller oregelbunden hjärtrytm, om ditt EKG är onormalt eller om du har hjärtsjukdom eller hjärtsvikt, kanske Fingolimod Accord inte är lämpligt för dig.

Om du tidigare har drabbats av plötslig medvetslöshet eller minskad hjärtfrekvens, kanske Fingolimod Accord inte är lämpligt för dig. Du kommer att utvärderas av en kardiolog (hjärtläkare) som ger råd om hur du ska börja behandlingen med Fingolimod Accord, inklusive övervakning över natten.

Om du tar läkemedel som kan orsaka att din puls minskar, kanske Fingolimod Accord inte är lämpligt för dig. Du kommer att behöva utvärderas av en hjärtläkare, som kommer att kontrollera om du kan byta till annat läkemedel som inte minskar din puls, så att du kan börja behandling med Fingolimod Accord. Om ett sådant byte är omöjligt, kommer hjärtläkaren att ge råd hur du ska kunna börja behandlingen med Fingolimod Accord, inklusive övervakning över natten.

Om du aldrig har haft vattkoppor
Om du aldrig har haft vattkoppor kommer din läkare kontrollera om du är immun mot det virus som orsakar sjukdomen (varicella-zostervirus). Om du inte har något skydd mot viruset, kan du behöva vaccinera dig innan du påbörjar behandlingen med Fingolimod Accord. Om så är fallet, kommer din läkare att skjuta upp starten av behandlingen med Fingolimod Accord en månad efter det fulla vaccinationsprogrammet avslutats.

Infektioner
Fingolimod Accord minskar antalet vita blodkroppar (särskilt lymfocyttalet). Vita blodkroppar bekämpar infektioner. Medan du tar Fingolimod Accord (och upp till 2 månader efter att du har slutat att ta läkemedlet) kan du ha lättare att få en infektion. Om du redan har en infektion kan den förvärras. Infektioner kan vara allvarliga och livshotande. Kontakta omedelbart din läkare, eftersom det kan vara allvarligt och livshotande om du tror att du har en infektion, har feber, tycker att det känns som om du har influensa, har bältros eller har huvudvärk åtföljd av stel nacke, ljuskänslighet, illamående, utslag och/eller förvirring eller kramper (anfall) (dessa kan vara symtom på hjärnhinneinflammation (meningit) och/eller hjärninflammation (encefalit) som orsakas av en svamp- eller herpesvirusinfektion).

Infektion med humant papillomvirus (HPV), inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer har rapporterats hos patienter, som behandlats med Fingolimod Accord. Din läkare kommer att överväga om du behöver vaccineras mot HPV innan du börjar behandling. Om du är kvinna, kommer din läkare också att rekommendera HPV-screening.

PML
PML är en sällsynt hjärnsjukdom som orsakas av en infektion som kan leda till allvarlig funktionsnedsättning eller död. Din läkare kommer att ordna magnetisk resonanstomografi (MRT) innan du påbörjar behandlingen och under behandlingen för att övervaka risken för PML.

Om du tror att din MS blir värre eller om du märker några nya symtom, till exempel förändringar i humör eller beteende, ny eller förvärrad svaghet på ena sidan av kroppen, synförändringar, förvirring, minnesbortfall eller tal- och kommunikationssvårigheter, tala med läkaren så snart som möjligt. Dessa kan vara symtom på PML. Prata också med din partner eller vårdgivare och informera dem om din behandling. Symtom kan uppstå som du kanske inte blir medveten om själv.

Om du får PML kan det behandlas och din behandling med Fingolimod Accord kommer att avbrytas. Vissa människor får en inflammatorisk reaktion när Fingolimod Accord försvinner från kroppen. Denna reaktion (känd som immunrekonstitutionssyndrom eller IRIS) kan leda till att ditt tillstånd förvärras, inklusive försämring av hjärnans funktion.

Makulaödem
Om du har eller har haft synstörningar eller andra tecken på svullnad i gula fläcken (makula) längst bak i ögat, inflammation eller infektion i ögat (uveit) eller diabetes, kan din läkare vilja att du genomgår en ögonundersökning innan du börjar med Fingolimod Accord.

Din läkare kan vilja att du genomgår en ögonundersökning 3 till 4 månader efter att du har börjat behandling med Fingolimod Accord.

Gula fläcken (makula) är ett litet område på näthinnan längst bak i ögat som gör det möjligt för dig att se former, färger och detaljer klart och skarpt. Fingolimod Accord kan orsaka svullnad i gula fläcken, ett tillstånd som kallas makulaödem. Svullnaden uppträder oftast inom de första 4 månaderna med Fingolimod Accord-behandling.

Risken för att du ska utveckla makulaödem är högre om du har **diabetes** eller har haft en inflammation i ögat som kallas uveit. I sådana fall kommer din läkare vilja att du genomgår regelbundna ögonundersökningar för att upptäcka makulaödem.

Om du har haft makulaödem, ska du prata med din läkare innan du återupptar behandlingen med Fingolimod Accord.

Makulaödem kan orsaka samma synsymtom som ett MS-skov (optisk neurit). I det tidiga förloppet kan tillståndet orsaka symtom eller vara symtomfritt. Om din syn förändras, ska du vara noga med att berätta det för din läkare. Din läkare kan vilja att du genomgår en ögonundersökning, särskilt om:
- mitten av synfältet blir suddigt eller har skuggor;
- du utvecklar en blind fläck i mitten av synfältet;
- du har svårt att se färger eller små detaljer.

Leverfunktionstester
Om du har allvarliga leverbesvär ska du inte ta Fingolimod Accord. Fingolimod Accord kan påverka din leverfunktion. Du kommer troligen inte märka några symtom, men om huden eller ögonvitorna blir gulfärgade, om urinen är onormalt mörk (brunfärgad), smärta på höger sida av magen (buken), trötthet, känsla av mindre aptit än vanligt eller om du mår illa eller kräks utan orsak, **ska du omedelbart berätta det för din läkare**.

Om du upplever något av dessa symtom efter att du har börjat med Fingolimod Accord, **ska du omedelbart tala om det för din läkare**.

Före, under och efter behandlingen kommer din läkare att vilja ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion. Om testresultatet visar på problem med levern kan du behöva avbryta behandlingen med Fingolimod Accord.

Högt blodtryck
Eftersom Fingolimod Accord orsakar en lätt förhöjning av blodtrycket, kan din läkare vilja kontrollera ditt blodtryck med jämna mellanrum.

Lungbesvär
Fingolimod Accord har en liten effekt på lungfunktionen. Patienter med allvarliga lungbesvär eller rökhosta kan löpa högre risk att utveckla biverkningar.

Blodkroppsräkning
Den effekt man vill att Fingolimod Accord ska ha är att det ska minska antalet vita blodkroppar i blodet. Detta normaliseras vanligen inom 2 månader efter behandlingsstopp. Om du behöver lämna blodprover, ska du berätta för din läkare att du tar Fingolimod Accord. I annat fall kan resultaten av testet bli svårtolkade och för vissa typer av blodundersökningar kan din läkare behöva ta mer blod än normalt.

Innan du börjar med Fingolimod Accord kommer din läkare att bekräfta om du har tillräckligt med vita blodkroppar i blodet och kanske vill upprepa en kontroll med jämna mellanrum. Om du inte har tillräckligt med vita blodkroppar, måste du kanske avbryta behandlingen med Fingolimod Accord.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
Ett tillstånd som kallas posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har i sällsynta fall rapporterats hos MS-patienter som behandlades med Fingolimod Accord. Symtomen kan vara plötsligt uppkommande svår huvudvärk, förvirring, kramper och synförändringar. Berätta för din läkare omedelbart om du upplever något av dessa symtom under behandlingen med Fingolimod Accord, eftersom det kan vara allvarligt.

Cancer
Hudcancer har rapporterats hos MS-patienter som behandlats med Fingolimod Accord. Tala med din läkare omedelbart om du märker några hudknutor (t.ex. blanka, pärlskimrande knutor), fläckar eller öppna sår som inte läker inom några veckor. Symtom på hudcancer kan innefatta onormal tillväxt eller förändringar av hudvävnad (t.ex. ovanliga leverfläckar) med en förändring av färg, form eller storlek över tiden. Innan du börjar ta Fingolimod Accord är en hudundersökning nödvändig för att kontrollera om du har några hudknutor. Din läkare kommer också att genomföra regelbundna hudundersökningar under behandlingen med Fingolimod Accord. Om du får problem med huden, kan din läkare skicka dig till en hudläkare, som efter undersökningen kan besluta att det är viktigt för dig att undersökas med jämna mellanrum.

En typ av cancer i lymfsystemet (lymfom) har rapporterats hos MS-patienter behandlade med Fingolimod Accord.

Exponering för solen och skydd mot solen
Fingolimod försvagar ditt immunsystem. Detta ökar risken att utveckla cancer, särskilt hudcancer. Du bör begränsa din exponering för solen och UV-strålarna genom att:
- använda lämpliga skyddskläder.
- regelbundet applicera solskyddsmedel med hög grad av UV-skydd.

Ovanlig sjukdomsaktivitet i enstaka områden i hjärnan i samband med MS-skov
Sällsynta fall med ovanligt hög sjukdomsaktivitet i enstaka områden i hjärnan i samband med MS-skov har rapporterats hos patienter som behandlats med Fingolimod Accord. Vid allvarliga skov, kommer din läkare att överväga att utföra en magnetkameraundersökning (MRT) för att utvärdera detta tillstånd och avgöra om du behöver sluta att ta Fingolimod Accord.

Byte från andra behandlingar till Fingolimod Accord
Din läkare kan ändra din behandling direkt från beta-interferon, glatirameracetat eller dimetylfumarat till Fingolimod Accord om det inte finns några tecken på avvikelser som orsakas av din tidigare behandling. Din läkare kan behöva ta ett blodprov för att utesluta sådana avvikelser. Efter avslutad behandling med natalizumab kan du behöva vänta 2-3 månader innan behandling med Fingolimod Accord. För att gå över från teriflunomid, kan din läkare råda dig att vänta en viss tid eller att genomgå ett accelererat elimineringsförfarande. Om du har behandlats med alemtuzumab, krävs en noggrann utvärdering och diskussion med din läkare för att avgöra om Fingolimod Accord är lämpligt för dig.

Kvinnor i fertil ålder
Om det används under graviditeten kan Fingolimod Accord skada det ofödda barnet. Innan du börjar behandling med Fingolimod Accord kommer din läkare att förklara risken för dig och be dig att göra

ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid. Din läkare kommer att ge dig ett kort som förklarar varför du inte ska bli gravid när du tar Fingolimod Accord. Det förklarar också vad du ska göra för att undvika att bli gravid medan du tar Fingolimod Accord. Du måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 2 månader efter avslutad behandling (se avsnittet ”Graviditet och amning”).

Försämring av MS efter avslutad behandling med Fingolimod Accord
Sluta inte ta Fingolimod Accord eller byt dosen utan att först tala med din läkare.

Tala omedelbart om för din läkare om du tror att din MS förvärras efter att du har slutat behandlingen med Fingolimod Accord. Detta kan vara allvarligt (se "Om du slutar att ta Fingolimod Accord" i avsnitt 3 och även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar").

Äldre
Erfarenheten av behandling med Fingolimod Accord till äldre patienter (över 65 år) är begränsad. Prata med din läkare om du undrar över något.

Barn och ungdomar
Fingolimod Accord är inte avsett att användas hos barn under 10 år eftersom det inte har studerats hos MS-patienter i denna åldersgrupp.

Varningar och försiktighetsåtgärder som anges ovan gäller även för barn och ungdomar. Följande information är särskilt viktig för barn och ungdomar och deras vårdgivare:
- Innan du börjar ta Fingolimod Accord kommer din läkare att kontrollera din vaccinationsstatus. Om du inte tagit vissa vaccinationer, kan det vara nödvändigt för dig att få dem innan behandlingen med Fingolimod Accord kan startas.
- Första gången du tar Fingolimod Accord, eller när du byter från en daglig dos på 0,25 mg till en daglig dos på 0,5 mg, kommer din läkare att övervaka din hjärtfrekvens och dina hjärtslag (se ”Långsam hjärtfrekvens (bradykardi) och oregelbunden hjärtrytm” ovan).
- Om du upplever krampryckningar eller -anfall före eller samtidigt som du tar Fingolimod Accord, tala med din läkare.
- Om du lider av depression eller ångest, eller om du blir nedstämd eller orolig när du tar Fingolimod Accord, tala med din läkare. Du kan behöva övervakas mer noggrant.

Andra läkemedel och Fingolimod Accord
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:
- **Läkemedel som hämmar eller modulerar immunsystemet**, inklusive **andra läkemedel som används för att behandla MS**, som beta-interferon, glatirameracetat, natalizumab, mitoxantron, teriflunomid, dimetylfumarat eller alemtuzumab. Du får inte använda Fingolimod Accord samtidigt med sådana läkemedel eftersom detta kan förstärka effekten på immunsystemet (se även ”Ta inte Fingolimod Accord”).
- **Kortikosteroider**, på grund av en eventuell extra effekt på immunsystemet.
- **Vacciner**. Om du behöver vaccineras, be om din läkares råd först. Under och upp till 2 månader efter behandling med Fingolimod Accord ska du inte få vissa typer av vaccin (levande försvagade vacciner) eftersom de kan utlösa den infektion som de är avsedda att förebygga. Andra vacciner kanske inte har lika bra effekt som normalt om de ges under denna period.
- **Läkemedel som sänker hjärtfrekvensen** (t.ex. betablockerare, som atenolol). Användning av Fingolimod Accord tillsammans med sådana läkemedel kan förstärka effekten på hjärtfrekvensen under de första behandlingsdagarna med Fingolimod Accord.
- **Läkemedel mot oregelbunden hjärtrytm**, som kinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol. Du får inte använda Fingolimod Accord om du tar ett sådant läkemedel eftersom det kan förstärka effekten på oregelbunden hjärtrytm (se även ”Ta inte Fingolimod Accord”).
- **Andra läkemedel**:
  - proteashämmare, medel mot infektioner såsom ketokonazol, azolantimykotika, klaritromycin eller telitromycin.
  - karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz eller johannesört (möjlig risk

för minskad effekt av Fingolimod Accord).

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet
Använd inte Fingolimod Accord under graviditet, om du försöker bli gravid eller om du är en kvinna som kan bli gravid och du inte använder en effektiv preventivmetod. Om Fingolimod Accord används under graviditet finns risk för skador på det ofödda barnet. Frekvensen av medfödda missbildningar observerade hos spädbarn som utsätts för Fingolimod Accord under graviditeten är cirka 2 gånger den frekvens som observeras hos den allmänna befolkningen (i vilken frekvensen av medfödda missbildningar är cirka 2-3 %). I de vanligast rapporterade missbildningarna ingår hjärt-, njur- och muskuloskeletala missbildningar.

Därför, om du är en kvinna i fertil ålder:
- innan du börjar behandling med Fingolimod Accord kommer din läkare att informera om risken för ett ofött barn och att be dig att göra ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid, och,
- du måste använda en effektiv preventivmetod medan du tar Fingolimod Accord och i två månader efter att du slutat ta det för att undvika att bli gravid. Tala med din läkare om tillförlitliga preventivmetoder.

Din läkare kommer att ge dig ett kort som förklarar varför du inte ska bli gravid när du tar Fingolimod Accord.

Om du blir gravid medan du tar Fingolimod Accord, ska du omedelbart berätta det för din läkare. Din läkare kommer att besluta att avbryta behandlingen (se ”Om du slutar att ta Fingolimod Accord” i avsnitt 3 och även avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar”). Specialiserade förlossningskontroller kommer att utföras.

Amning

Du ska inte amma medan du tar Fingolimod Accord. Fingolimod Accord kan gå över till bröstmjölk och det finns risk för allvarliga biverkningar hos barnet.

Körförmåga och användning av maskiner
Din läkare kommer att tala om för dig om du med din sjukdom kan köra bil, cykla eller använda maskiner på ett säkert sätt. Fingolimod Accord förväntas inte påverka din körförmåga eller använda maskiner.

Emellertid, när behandlingen inleds måste du stanna på läkarmottagningen eller kliniken i 6 timmar efter det att du har tagit den första dosen av Fingolimod Accord. Din körförmåga och använda maskiner kan försämras under och eventuellt efter denna tidsperiod.

3. Hur du tar Fingolimod Accord

Behandling med Fingolimod Accord kommer att övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos:

Vuxna:
Dosen är en kapsel 0,5 mg om dagen.

Barn och ungdomar (i åldern 10 år och äldre):
Dosen beror på kroppsvikt:

- *Barn och ungdomar med kroppsvikt lika med eller under 40 kg:* en 0,25 mg kapsel per dag.
- *Barn och ungdomar med kroppsvikt över 40 kg:* en 0,5 mg kapsel per dag.

Barn och ungdomar som börjar på en 0,25 mg kapsel per dag och senare når en stabil kroppsvikt över 40 kg kommer att instrueras av läkaren att byta till en 0,5 mg kapsel per dag. I detta fall rekommenderas att upprepa observationstiden för första dosen.

Fingolimod Accord finns bara som 0,5 mg hårda kapslar vilka inte är lämpliga för barn och ungdomar med kroppsvikt som är lika med eller under 40 kg.
Det finns andra läkemedel som innehåller fingolimod i styrkan 0,25 mg.
Fråga läkare eller apotekspersonal.

Ta inte mer än den rekommenderade dosen.

Fingolimod Accord är för oral användning.

Ta Fingolimod Accord en gång om dagen med ett glas vatten. Fingolimod Accord kapslar ska alltid sväljas hela, utan att öppna dem. Fingolimod Accord kan tas med eller utan mat.
Om du tar Fingolimod Accord samma tid varje dag blir det lättare att komma ihåg när du ska ta läkemedlet.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Fingolimod Accord.

Om du har tagit för stor mängd av Fingolimod Accord
Om du har tagit för stor mängd av Fingolimod Accord, ska du omedelbart kontakta din läkare.

Om du har glömt att ta Fingolimod Accord
Om du har tagit Fingolimod Accord i mindre än 1 månad och du glömmer att ta 1 dos under en hel dag, kontakta din läkare innan du tar nästa dos. Din läkare kan besluta att hålla dig under observation när du tar nästa dos.

Om du har tagit Fingolimod Accord i minst 1 månad och har glömt att ta din behandling i mer än 2 veckor, kontakta din läkare innan du tar nästa dos. Din läkare kan besluta att hålla dig under observation när du tar nästa dos. Om du däremot har glömt att ta din behandling i högst 2 veckor, kan du ta nästa dos som planerat.

Ta aldrig en dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Fingolimod Accord
Sluta inte att ta Fingolimod Accord och ändra inte dosen utan att först prata med din läkare.

Fingolimod Accord stannar kvar i kroppen i upp till 2 månader efter att du har slutat med behandlingen. Antalet vita blodkroppar (lymfocyttalet) kan också ligga kvar på en låg nivå under denna tid och de biverkningar som beskrivs i den här bipacksedeln kan fortfarande uppträda. Efter att du slutat ta Fingolimod Accord kan du få vänta i 6-8 veckor innan du startar en ny MS-behandling.

Om du måste återuppta medicinering med Fingolimod Accord mer än 2 veckor efter att du slutade att ta det, kan den effekt på hjärtfrekvensen som normalt ses vid behandlingsstart uppträda på nytt och du kommer att behöva övervakas på läkarmottagning eller klinik för återinsättande av behandlingen. Du ska inte starta behandling med Fingolimod Accord, om den avslutades för mer än två veckor sedan, utan att söka råd från din läkare.

Din läkare kommer att bestämma om och hur du behöver övervakas efter att du har slutat ta Fingolimod Accord. Tala omedelbart om för din läkare om du tror att din MS förvärrats efter att du har slutat behandlingen med Fingolimod Accord. Det kan vara allvarligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Några biverkningar kan vara eller kan bli allvarliga

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Hosta med slem, obehag i bröstet, feber (tecken på lungsjukdom)
- Herpesvirusinfektion (bältros eller herpes zoster) med symtom som blåsor, sveda, klåda eller smärta i huden, vanligen på överkroppen eller ansiktet. Andra symtom kan vara feber och kraftlöshet i infektionens tidiga stadier, följda av domningar, klåda eller röda fläckar med svår smärta
- Långsam hjärtrytm (bradykardi), oregelbunden hjärtrytm
- En typ av hudcancer som kallas basalcellscancer (BCC) som ofta visas som en pärlskimrande knuta, men det kan också ta andra former
- Depression och ångest har inträffat med ökad frekvens i MS-populationen och har också rapporterats hos pediatriska patienter behandlade med Fingolimod Accord
- Viktminskning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Lunginflammation med symtom som feber, hosta, andningssvårigheter
- Makulaödem (svullnad i gula fläcken på näthinnan längst bak i ögat) med symtom som skuggor eller en blind fläck mitt i synfältet, dimsyn, svårigheter att se färger eller detaljer
- Minskning av antalet blodplättar, vilket ökar risken för blödning eller blåmärken
- Malignt melanom (en typ av hudcancer som brukar utvecklas från en ovanlig leverfläck) Möjliga tecken på melanom inkluderar leverfläckar som kan ändra storlek, form, höjd eller färg över tiden eller nya leverfläckar. Leverfläckarna kan klia, blöda eller bli såriga
- Kramprycknigar, -anfall (vanligare hos barn och ungdomar än hos vuxna)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Ett tillstånd som kallas posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Symtomen kan omfatta plötsligt uppkommande svår huvudvärk, förvirring, kramper och/eller synstörningar
- Lymfom (en typ av cancer som drabbar lymfsystemet)
- Skivepitelcancer: en typ av hudcancer som kan vara utformad som en fast, liten, röd knöl, ett sår med skorpa eller ett nytt sår på ett befintligt ärr

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- Onormalt EKG (T-vågsinversion)
- Tumör förknippad med infektion av humant herpesvirus 8 (Kaposis sarkom)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Allergiska reaktioner, bland annat symtom på hudutslag eller kliande nässelutslag, svullnad av läppar, tunga eller ansikte, som är mer sannolikt att de uppstår den dag du inleder behandling med Fingolimod Accord.
- Tecken på leversjukdom (inklusive leversvikt), såsom gulfärgning av din hud eller det vita i ögonen (gulsot), illamående eller kräkningar, smärta på höger sida av magområdet (buken), mörk urin (brunfärgad), känsla av mindre aptit än vanligt, trötthet och onormala leverfunktionsvärden. I ett mycket litet antal fall kan leversvikt leda till levertransplantation
- Risk för en sällsynt hjärninfektion, som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symtomen på PML kan likna ett MS-skov. Symtom kan också uppstå, som du kanske inte blir medveten om själv, såsom förändringar i humör eller beteende, minnesproblem, tal- och kommunikationssvårigheter, vilka din läkare kan behöva undersöka ytterligare för att utesluta PML. Därför, om du tror att din MS försämras eller om du eller närstående märker några nya

eller ovanliga symtom, är det mycket viktigt att du talar med din läkare så fort som möjligt.
- Inflammatorisk reaktion efter avslutad behandling med Fingolimod Accord (kallas immunrekonstitutionssyndrom eller IRIS).
- Kryptokockinfektioner (en typ av svampinfektion), inklusive hjärnhinneinflammation (kryptokockmeningit) med symtom såsom huvudvärk åtföljd av stel nacke, ljuskänslighet, illamående och/eller förvirring.
- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer). Möjliga tecken på Merkelcellskarcinom innefattar köttfärgad eller blåaktigt-röd, smärtfri knöl, ofta i ansikte, huvud eller nacke. Merkelcellskarcinom kan också vara utformat som en fast, smärtfri knöl eller massa. Långvarig exponering för solen och ett svagt immunsystem kan påverka risken för att utveckla Merkelcellskarcinom.
- Efter avbruten behandling med Fingolimod Accord kan symtom på MS återvända och bli sämre än tidigare eller under behandlingen.
- Autoimmun form av anemi (minskad mängd röda blodkroppar) där röda blodkroppar förstörs (autoimmun hemolytisk anemi).

Om du upplever något av dessa symtom, **ska du omedelbart tala om det för din läkare**.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- Infektion orsakad av influensavirus med symtom som trötthet, frossa, halsont, led- eller muskelvärk, feber
- Känsla av tryck eller smärta i kinderna och pannan (bihåleinflammation)
- Huvudvärk
- Diarré
- Ryggvärk
- Blodtester visar högre nivåer av leverenzymer
- Hosta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- Ringorm, en svampinfektion i huden (tinea versicolor)
- Yrsel
- Svår huvudvärk ofta åtföljd av illamående, kräkning och ljuskänslighet (migrän)
- Låg halt av vita blodkroppar (lymfocyter, leukocyter)
- Kraftlöshet
- Kliande, röda, svidande hudutslag (eksem)
- Klåda
- Ökning av blodfettnivån (triglycerider)
- Håravfall
- Andfåddhet
- Depression
- Dimsyn (se även avsnittet om makulaödem under ”Några biverkningar kan vara eller kan bli allvarliga”)
- Hypertoni (Fingolimod Accord kan framkalla en liten förhöjning av blodtrycket)
- Muskelvärk
- Ledvärk

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- Låg halt av vissa vita blodkroppar (neutrofiler)
- Nedstämdhet
- Illamående

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)
- Cancer i lymfsystemet (lymfom)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- Perifer svullnad

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt, **ska du tala om det för din läkare**.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Fingolimod Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.
Använd inte förpackningen om den är skadad eller uppvisar tecken på manipulation.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är fingolimod.
- Varje kapsel innehåller 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är:
  Kapselinnehåll: pregelatinierad stärkelse, magnesiumstearat.
  Kapselhölje: gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172).
  Tryckfärg: shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid, svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Klargul ogenomskinlig/vit ogenomskinlig hård gelatinkapsel i storlek ”3” präglad med ”FO 0,5 mg” på överdelen med svart färg, innehållande vitt till benvitt pulver.
Varje kapsel har en längd på cirka 15,8 mm.

Fingolimod Accord finns i blister av PVC/PVDC/aluminium som innehåller 7, 28 eller 98 hårda kapslar.
Endosblister av PVC/PVDC/aluminium som innehåller 7 x 1 , 28 x 1 eller 98 x 1 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / 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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.