

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fingolimod Accord 0,5 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Fingolimod Accord 0,5 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει υδροχλωρική φινγκολιμόδη που ισοδυναμεί με 0,5 mg φινγκολιμόδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Ανοικτό κίτρινο αδιαφανές/λευκό αδιαφανές σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους «3» με τυπωμένη την ένδειξη «FO 0.5 mg» στο κάλυμμα και δύο ακτινωτές λωρίδες στο σώμα του καψακίου με κίτρινο μελάνι που περιέχει λευκή έως υπόλευκη κόνη.

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 15,8 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fingolimod Accord ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) για τις ακόλουθες ομάδες ενηλίκων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 10 ετών και άνω:

- Ασθενείς με υψηλής ενεργότητας νόσο παρά την πλήρη και επαρκή θεραπευτική αγωγή με τουλάχιστον μία τροποποιητική της νόσου θεραπεία (για εξαιρέσεις και πληροφορίες αναφορικά με τις περιόδους έκπλυσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).
- ή
- Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην σκλήρυνση κατά πλάκας.

Δοσολογία

Σε ενήλικες, η συνιστώμενη δόση του Fingolimod Accord είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω), η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος.

- Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 40 kg: ένα καψάκιο των 0,25 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως.
- Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος > 40 kg: ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο

λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς που αρχίζουν με καψάκια των 0,25 mg και στη συνέχεια αποκτούν σταθερό σωματικό βάρος άνω των 40 kg θα πρέπει να αλλάζουν σε καψάκια των 0,5 mg.

Κατά την μετάβαση από την ημερήσια δόση των 0,25 mg στη δόση των 0,5 mg, συνιστάται η επανάληψη της ίδιας παρακολούθησης της πρώτης δόσης όπως κατά την έναρξη της θεραπείας.

Το Fingolimod Accord δεν είναι διαθέσιμο σε περιεκτικότητα των 0,25 mg. Για τη δοσολογία αυτή, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φινγκολιμόδη και διατίθενται στην αγορά.

Το Fingolimod Accord μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται πάντοτε ακέραια, χωρίς να ανοίγονται.

Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται και κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε περίπτωση διακοπής της για:

- 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.
- περισσότερες από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας.
- πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός.

Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η φινγκολιμόδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φινγκολιμόδη δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στις πιλοτικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Με βάση κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φινγκολιμόδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Αν και δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, εντούτοις απαιτείται προσοχή όταν ξεκινά η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φινγκολιμόδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά μεταξύ 10-12 ετών (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από του στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας.
- Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων που είναι ανοσοκατεσταλμένοι από προηγούμενες θεραπείες).
- Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα, φυματίωση).
- Ενεργές κακοήθειες.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C).
- Ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) τους τελευταίους 6 μήνες, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (χρήζουσα ενδονοσοκομειακής θεραπείας) ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III/IV κατά NYHA (New York Heart Association) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες που απαιτούν αντιαρρυθμική θεραπεία με τάξης Ia ή τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με κολποκοιλιακό (AV) αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, Mobitz τύπου II ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού ή με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, εάν δεν έχουν βηματοδότη (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με παράταση του διαστήματος QTc ≥ 500 msec κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Βραδυαρρυθμία

Η έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Μετά την πρώτη δόση, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ξεκινά μέσα σε μία ώρα και κορυφώνεται εντός 6 ωρών. Η επίδραση αυτή της πρώτης χορήγησης εμμένει κατά τις επόμενες ημέρες, μολονότι συνήθως ηπιότερη, και συνήθως υποχωρεί τις επόμενες εβδομάδες. Με συνέχιση της χορήγησης, ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε ένα μήνα. Ωστόσο, μεμονωμένοι ασθενείς πιθανόν να μην επιστρέψουν στον αρχικό καρδιακό ρυθμό έως το τέλος του πρώτου μήνα. Οι ανωμαλίες στην αγωγιμότητα ήταν, κατά κανόνα, παροδικές και ασυμπτωματικές. Συνήθως δεν απαιτούσαν θεραπεία και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες υπό θεραπεία. Εάν χρειασθεί, η επαγόμενη από τη φινγκολιμόδη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να υποστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ΗΚΓ και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από την πρώτη δόση του Fingolimod Accord και 6 ώρες μετά. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας με μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Συνιστάται παρακολούθηση με συνεχές ΗΚΓ (πραγματικού χρόνου) κατά τη διάρκεια αυτού του δώρου.

Οι ίδιες προφυλάξεις της πρώτης δόσης συνιστώνται και στην περίπτωση που οι ασθενείς μεταβαίνουν από την ημερήσια δόση των 0,25 mg στη δόση των 0,5 mg.

Σε περίπτωση που εμφανισθούν συμπτώματα σχετιζόμενα με την μετα-δοσολογική βραδυαρρυθμία, πρέπει να ξεκινά κατάλληλος κλινικός χειρισμός και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειασθεί φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της πρώτης δόσης, πρέπει να διασφαλίζεται ολονύκτια παρακολούθηση σε ιατρική μονάδα και η παρακολούθηση της πρώτης δόσης να επαναλαμβάνεται και μετά τη δεύτερη δόση του Fingolimod Accord.

Εάν ο καρδιακός ρυθμός στις 6 ώρες είναι ο χαμηλότερος από την χορήγηση της πρώτης δόσης (ένδειξη ότι πιθανόν να μην έχει ακόμη εκδηλωθεί η μέγιστη φαρμακοδυναμική επίδραση στην καρδιά), η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται κατά τουλάχιστον 2 ώρες και μέχρι να αυξηθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός. Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm σε ενήλικες, <55 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ή <60 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 10 έως κάτω των 12 ετών ή το ΗΚΓ εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή διάστημα QTc ≥ 500 msec, πρέπει να διενεργείται παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση), και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση).

Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να επανεμφανισθούν κατά την επανέναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και τον χρόνο από την έναρξη της θεραπείας. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας συνιστάται και σε περίπτωση διακοπής της (βλ. παράγραφο 4.2).

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναστροφής του επάρματος T έχουν αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Σε περίπτωση αναστροφής του επάρματος T, ο συνταγογράφος θα πρέπει να διασφαλίζει ότι δεν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενα με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Εάν υπάρχει υποψία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, συνιστάται να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου.

Λόγω του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του ρυθμού ή σημαντικής βραδυκαρδίας, το Fingolimod Accord δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας, υποτροπιαζόντων συγκοπτικών επεισοδίων ή καρδιακής ανακοπής, ή σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc >470 msec [ενήλικες γυναίκες], QTc >460 msec [θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς] ή >450 msec [ενήλικες και παιδιατρικοί άρρενες]), μη ελεγχόμενη υπέρταση ή σοβαρή υπνική άπνοια (βλ. επίσης παράγραφο 4.3). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Fingolimod Accord πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων και θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της αγωγής ώστε να καθορίζεται ο πιο κατάλληλος τρόπος παρακολούθησης. Συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύκτια κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξης Ia και τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.3).

Η εμπειρία με τη φινγκολιμόδη είναι περιορισμένη σε ασθενείς στους οποίους συγχρηγείται αγωγή με β-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) ή με άλλες δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. ιβαμπραδίνη, διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη). Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη σχετίζεται με επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 Βραδυαρρυθμία), η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δραστικών ουσιών κατά την έναρξη του Fingolimod Accord μπορεί να σχετισθεί με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Εξαιτίας της πιθανής συνεργικής δράσης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με Fingolimod Accord δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αγωγή με αυτές τις δραστικές ουσίες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Fingolimod

Accord θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με Fingolimod Accord, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικό προϊόν που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν η θεραπεία που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό δεν μπορεί να διακοπεί, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή του καρδιολόγου για τον καθορισμό του κατάλληλου τρόπου παρακολούθησης της πρώτης δόσης, και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύκτια (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Διάστημα QT

Σε διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT με δόσεις 1,25 ή 2,5 mg φινγκολιμόδης σε σταθερή κατάσταση, όταν ήταν ακόμη παρούσα η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση της φινγκολιμόδης, η θεραπεία με φινγκολιμόδη οδήγησε σε παράταση του QTcI, με το ανώτατο όριο του 90% CI $\leq 13,0$ ms. Δεν υπάρχει συσχέτιση δόσης ή έκθεσης ανταπόκρισης στη φινγκολιμόδη και στην παράταση του QTcI. Δεν υπάρχει σταθερή ένδειξη αυξημένης επίπτωσης σημαντικά παθολογικών τιμών του QTcI, είτε ως απόλυτων τιμών είτε ως μεταβολών από τις αρχικές τιμές, που να συσχετίζονται με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Στις μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην παράταση του διαστήματος QTc, όμως στις κλινικές μελέτες δεν συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανόν να επιμηκύνουν το διάστημα QTc είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, υποκαλιαιμία ή συγγενή παράταση του QT.

Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις

Η φινγκολιμόδη ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση η οποία προδιαθέτει τους ασθενείς σε λοιμώξεις, μεταξύ των οποίων ευκαιριακές λοιμώξεις που πιθανόν να είναι θανατηφόρες, και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων κακοηθειών, ειδικά του δέρματος. Οι ιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς προσεκτικά, ιδιαίτερα εκείνους με συνυπάρχουσες παθήσεις ή με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε περίπτωση εικαζόμενου τέτοιου κινδύνου, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάζει το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας κατά περίπτωση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Λοιμώξεις» και «Νεοπλάσματα του δέρματος» και την παράγραφο 4.8 «Λεμφώματα»).

Λοιμώξεις

Κύρια φαρμακοδυναμική δράση του Fingolimod Accord είναι η δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% της αρχικής τους τιμής. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη παρακράτηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς του λεμφικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord, πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά την διακοπή της προηγούμενης θεραπείας) γενική εξέταση αίματος. Συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδικά γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τον μήνα 3 και στη συνέχεια τουλάχιστον ετησίως, και σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοίμωξης. Εάν επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία έως την επαναφορά, διότι στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φινγκολιμόδη διεκόπητο σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$.

Η έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της.

Οι επιδράσεις του Fingolimod Accord στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης. Κατά την αξιολόγηση ασθενούς με εικαζόμενη λοίμωξη δυνητικά σοβαρή, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του σε ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία λοιμώξεων. Στους ασθενείς, κατά τη διάρκεια της αγωγής, πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν αμέσως στον ιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης.

Προσωρινή διακοπή του Fingolimod Accord πρέπει να εξετάζεται εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη και πρέπει να μελετάται η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν την επανέναρξη της θεραπείας.

Η απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να διαρκέσει έως και δύο μήνες και επομένως πρέπει να συνεχίζεται η επαγρύπνηση για λοίμωξη καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης έως και 2 μήνες μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης.

Ιογενής ερπητική λοίμωξη

Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και ενίοτε θανατηφόρες περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας προκαλούμενες από τους ιούς του απλού έρπητα και ανεμευλογιάς-ζωστήρα έχουν παρατηρηθεί με το Fingolimod Accord οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, το Fingolimod Accord πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία για την αντίστοιχη λοίμωξη.

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ανοσία τους έναντι της ανεμευλογιάς πριν από τη θεραπεία με Fingolimod Accord. Συνιστάται οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμευλογιάς επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους σχήματος εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς να υπόκεινται σε έλεγχο αντισωμάτων έναντι του ιού ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη. Για τους VZV αρνητικούς ασθενείς συνιστάται πλήρες σχήμα εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς πριν από την έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord (βλ. παράγραφο 4.8). Η έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη πρέπει να αναβάλλεται για 1 μήνα ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού.

Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα

Περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (μιας μυκητιασικής λοίμωξης), ενίοτε θανατηφόρου, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά μετά από περίπου 2-3 έτη θεραπείας, αν και η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας παραμένει άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με σημεία και συμπτώματα συμβατά με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα (π.χ. κεφαλαλγία συνοδευόμενη από νοητικές μεταβολές όπως σύγχυση, ψευδαισθήσεις και/ή μεταβολές της προσωπικότητας) θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση. Εάν διαγνωσθεί κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, θα πρέπει να ανασταλεί η αγωγή με φινγκολιμόδη και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να συγκαλείται διεπιστημονικό συμβούλιο (π.χ. με ειδικό λοιμωξιολόγο) σε περίπτωση που απαιτείται επανέναρξη της φινγκολιμόδης.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη οφειλόμενη στον ιό John Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί μετά από περίπου 2-3 έτη μονοθεραπείας χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ναταλιζουμάμπη. Αν και ο εκτιμώμενος κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται με την σωρευτική έκθεση με την πάροδο του χρόνου, η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας παραμένει άγνωστη. Πρόσθετες περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ναταλιζουμάμπη, η οποία έχει γνωστή συσχέτιση με την PML. Η PML μπορεί να εμφανισθεί μόνο παρουσία JCV λοίμωξης. Εάν γίνει έλεγχος για JCV, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η επίδραση της

λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντι-JCV αντισωμάτων δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ένας αρνητικός έλεγχος αντι-JCV αντισωμάτων δεν αποκλείει την πιθανότητα μεταγενέστερης JCV λοίμωξης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη μια αρχική MRI (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Μπορεί να υπάρχουν εμφανή ευρήματα στην MRI πριν από την εκδήλωση κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων. Κατά τη διάρκεια των τακτικών MRI (σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές οδηγίες), οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για βλάβες που υποδηλώνουν PML. Η MRI μπορεί να θεωρηθεί μέρος της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για PML. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασυμπτωματικής PML με βάση τα ευρήματα της MRI και θετικό JCV DNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ασθενείς που λάμβαναν φινγκολιμόδη. Εάν υπάρχει υποψία PML, η MRI θα πρέπει να διενεργείται άμεσα για διαγνωστικούς λόγους και η θεραπεία με φινγκολιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου αποκλεισθεί η PML.

Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων

Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος, δυσπλασία, κονδυλώματα και καρκίνος σχετιζόμενος με τον HPV έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με φινγκολιμόδη σε μετεγκριτικές συνθήκες. Λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο του εμβολιασμού έναντι του HPV πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις εμβολιασμού. Συνιστάται έλεγχος για ανίχνευση καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του Pap test, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς διαταραχές της όρασης έχει αναφερθεί στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg και παρουσιάστηκε κυρίως στους πρώτους 3-4 μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική εκτίμηση στους 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν οπτικές διαταραχές οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας.

Ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό ραγοειδίτιδας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επανεκτιμώνται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία.

Η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται διακοπή του Fingolimod Accord εάν ένας ασθενής αναπτύξει οίδημα ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για το αν η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει ή όχι μετά την υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη τα ενδεχόμενα οφέλη και κινδύνους για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Ηπατική βλάβη

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, κυρίως τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT) αλλά και γ-γλουταμυλική τρανσφεράση (GGT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Έχουν επίσης αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας χρήζουσας μεταμόσχευσης ήπατος και περιπτώσεις κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης. Σημεία ηπατικής βλάβης, στα οποία περιλαμβάνονται σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων ορού και αύξηση της ολικής χολερυθρίνης, έχουν παρατηρηθεί ακόμη και δέκα ημέρες μετά την πρώτη χορήγηση, και έχουν επίσης αναφερθεί μετά από παρατεταμένη χρήση. Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT 3πλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) ή μεγαλύτερες στο 8,0% των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg συγκριτικά με το 1,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυξήσεις 5πλάσιες του ULN παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν φινγκολιμόδη και στο 0,9% των ασθενών

που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές δοκιμές, η φινγκολιμόδη διεκόπητο εάν η αύξηση ήταν μεγαλύτερη από 5πλάσια του ULN. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών, γεγονός που υποδηλώνει αιτιολογική συσχέτιση με τη φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού επανήλθαν στις φυσιολογικές τιμές εντός περίπου 2 μηνών μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης.

Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια (Child-Pugh κατηγορία C) και δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Εξαιτίας των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με ενεργό ιογενή ηπατίτιδα μέχρι την υποχώρηση της.

Πρόσφατες (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις επιπέδων τρανσαμινασών και χολερυθρίνης πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν την έναρξη της θεραπείας. Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, οι ηπατικές τρανσαμινάσες και η χολερυθρίνη ορού πρέπει να ελέγχονται κατά τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα έως 2 μήνες μετά την διακοπή του Fingolimod Accord. Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες υπερβαίνουν το 3 πλάσιο αλλά είναι κάτω από το 5 πλάσιο του ULN χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης ορού, πρέπει να καθιερώνεται συχνότερη παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει μετρήσεις της χολερυθρίνης ορού και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), ώστε να διαπιστώνονται πιθανές περαιτέρω αυξήσεις και να διακρίνεται πιθανή εναλλακτική αιτιολογία της ηπατικής δυσλειτουργίας. Εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες είναι τουλάχιστον 5 πλάσιες του ULN ή τουλάχιστον 3 πλάσιες του ULN σχετιζόμενες με οποιαδήποτε αύξηση της χολερυθρίνης ορού, το Fingolimod Accord πρέπει να διακόπτεται. Η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να συνεχίζεται. Εάν τα επίπεδα ορού επανέλθουν στο φυσιολογικό (συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης κατά την οποία εντοπίζεται εναλλακτική αιτία της ηπατικής δυσλειτουργίας), το Fingolimod Accord μπορεί να ξαναρχίσει επί τη βάση μιας προσεκτικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον ασθενή.

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ή ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα, πρέπει να ελέγχονται άμεσα τα ηπατικά ένζυμα και η χολερυθρίνη και πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική δυσλειτουργία. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίζει εκτός εάν μπορεί να στοιχειοθετηθεί μια εύλογη εναλλακτική αιτιολογία για τα σημεία και συμπτώματα της ηπατικής βλάβης.

Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν φινγκολιμόδη, η χορήγηση του Fingolimod Accord πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου.

Επίδραση στους αιματολογικούς ελέγχους

Δεδομένου ότι η φινγκολιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα με την ανακατανομή τους στα δευτερεύοντα όργανα του λεμφικού συστήματος, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κατάστασης υποσυνόλων των λεμφοκυττάρων ενός ασθενούς που λαμβάνει Fingolimod Accord. Εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων απαιτούν μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων.

Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση

Στις προεγκριτικές κλινικές δοκιμές αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση και συνιστάται ειδική φροντίδα εάν χορηγείται Fingolimod Accord σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Σε κλινικές δοκιμές στη σκλήρυνση κατά πλάκας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg παρουσίασαν μέση αύξηση της συστολικής πίεσης κατά περίπου 3 mmHg, και της διαστολικής πίεσης κατά περίπου 1 mmHg, η οποία παρατηρήθηκε πρώτη φορά 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, και επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Στη διειθη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Επιδράσεις στο αναπνευστικό

Ελάσσονες δόσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV₁) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη ξεκινώντας τον 1ο μήνα και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Το Fingolimod Accord πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

Σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχουν αναφερθεί στη δόση των 0,5 mg σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν αιφνίδια έναρξη σοβαρής κεφαλαλγίας, ναυτία, έμετο, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διαταραχές της όρασης και επιληπτική κρίση. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες νευρολογικές συνέπειες. Σε πιθανολογούμενο PRES, το Fingolimod Accord θα πρέπει να διακόπτεται.

Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της φινγκολιμόδης κατά τη μετάβαση ασθενών από θεραπεία με τεριφλουνομίδη, φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή αλεμτουζουμάμπη σε φινγκολιμόδη. Κατά την μετάβαση των ασθενών από άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία σε Fingolimod Accord, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας προκειμένου να αποφεύγονται πρόσθετες ανοσολογικές επιδράσεις ενώ ταυτόχρονα πρέπει να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (CBC) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (π.χ. κυτταροπενία).

Το Fingolimod Accord μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά την διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης.

Για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης θα πρέπει να είναι ικανή για την επαναφορά του αιμοδιαγράμματος σε φυσιολογικά επίπεδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord.

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, η αποβολή της συνήθως διαρκεί έως και 2-3 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας. Η τεριφλουνομίδη αποβάλλεται επίσης βραδέως από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής, η κάθαρση της τεριφλουνομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από αρκετούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται μια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής όπως αυτή ορίζεται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της τεριφλουνομίδης ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή ως προς τις πιθανές ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις κατά την μετάβαση των ασθενών από ναταλιζουμάμπη ή τεριφλουνομίδη σε Fingolimod Accord.

Η αλεμτουζουμάμπη ασκεί ισχυρές και παρατεταμένες ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Επειδή η πραγματική διάρκεια των δράσεων αυτών είναι άγνωστη, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord μετά την αλεμτουζουμάμπη εκτός εάν τα οφέλη μιας τέτοιας θεραπείας υπερέχουν σαφώς των κινδύνων για τον κάθε ασθενή.

Η απόφαση να χορηγηθεί παρατεταμένη ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση.

Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450

Ο συνδυασμός της φινγκολιμόδης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450 θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερικό δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Κακοήθειες

Δερματικές κακοήθειες

Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και άλλα νεοπλάσματα του δέρματος, τα οποία περιλαμβάνουν κακόηθες μελάνωμα, καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, σάρκωμα Kaposi και καρκίνωμα Merkel, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται επαγρύπνηση για δερματικές βλάβες και συνιστάται ιατρική αξιολόγηση του δέρματος κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά 6 έως 12 μήνες λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εκτίμηση. Ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε δερματολόγο σε περίπτωση που εντοπίζονται ύποπτες βλάβες.

Εξαιτίας του πιθανού κινδύνου κακοηθειών του δέρματος, στους ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη θα πρέπει να γίνεται σύσταση να μην εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία χωρίς προστασία. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV-B ή φωτοχημειοθεραπεία-PUVA.

Λεμφώματα

Υπήρξαν περιπτώσεις λεμφώματος στις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περιπτώσεις που αναφέρθηκαν ήταν ετερογενείς ως προς τη φύση τους, κυρίως λέμφωμα μη Hodgkin, συμπεριλαμβανομένων λεμφωμάτων Β-κυττάρων και Τ-κυττάρων. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις δερματικού λεμφώματος Τ-κυττάρων (σπογγοειδής μυκητίαση). Επίσης, έχει παρατηρηθεί μία θανατηφόρα περίπτωση λεμφώματος Β-κυττάρων θετική σε ιό Epstein Barr (EBV). Εάν υπάρχει υπόνοια για λέμφωμα, το Fingolimod Accord θα πρέπει να διακοπεί.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Εξαιτίας του κινδύνου για το έμβρυο, η φινγκολιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο για το έμβρυο, πρέπει να διαθέτουν ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6 και τις πληροφορίες που περιέχονται στο Πακέτο Πληροφοριών για τον Ιατρό).

Ογκόμορφες βλάβες

Σπάνιες περιπτώσεις ογκόμορφων απομυελινωτικών βλαβών σχετιζόμενων με υποτροπή της ΣΚΠ έχουν αναφερθεί σε μετεγκριτικές συνθήκες. Σε περίπτωση σοβαρών υποτροπών, θα πρέπει να γίνεται MRI για να αποκλειστούν οι ογκόμορφες απομυελινωτικές βλάβες.

Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται από τον ιατρό για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά λαμβάνοντας υπόψη τα ατομικά οφέλη και τους κινδύνους.

Επανεμφάνιση της ενεργότητας της νόσου (rebound) μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης

Σε μετεγκριτικό πλαίσιο, σοβαρή υποτροπή της νόσου έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ορισμένους ασθενείς που σταματούν την φινγκολιμόδη. Αυτό έχει γενικά παρατηρηθεί εντός 12 εβδομάδων από τη διακοπή της φινγκολιμόδης, αλλά έχει επίσης αναφερθεί και σε διάστημα έως και 24 εβδομάδων μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Συνιστάται επομένως προσοχή όταν διακόπτεται η θεραπεία με φινγκολιμόδη. Εάν κρίνεται απαραίτητη η διακοπή της φινγκολιμόδης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα επανεμφάνισης εξαιρετικά υψηλής ενεργότητας της νόσου και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σχετικά σημεία και συμπτώματα και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία όποτε απαιτείται (βλ. «Διακοπή της θεραπείας» παρακάτω).

Διακοπή της θεραπείας

Εάν ληφθεί απόφαση διακοπής της θεραπείας με Fingolimod Accord, χρειάζεται διάστημα έκπλυσης 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία, με βάση τον χρόνο ημίσειας ζωής, για την κάθαρση της φινγκολιμόδης από την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2). Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, επανέρχεται σταδιακά στο φυσιολογικό εύρος μέσα σε 12 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας στην πλειονότητα των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1) μολονότι η πλήρης αποκατάσταση μπορεί να απαιτήσει σημαντικά μεγαλύτερο διάστημα σε κάποιους ασθενείς. Η έναρξη άλλων θεραπειών κατά τη διάρκεια αυτού του μεσοδιαστήματος θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του Fingolimod Accord μπορεί να οδηγήσει σε συνεργιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και ως εκ τούτου συνιστάται προσοχή.

Συνιστάται επίσης προσοχή όταν διακόπτεται η θεραπεία με φινγκολιμόδη εξαιτίας του κινδύνου rebound (βλ. «Επανεμφάνιση της ενεργότητας της νόσου (rebound) μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης» παραπάνω). Εάν η διακοπή του Fingolimod Accord κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την περίοδο αυτή για σημεία σχετιζόμενα με πιθανό rebound.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στους παιδιατρικούς ασθενείς το προφίλ ασφάλειας είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες και συνεπώς οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που ισχύουν για τους ενήλικες εφαρμόζονται και στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Ειδικότερα, όταν συνταγογραφείται το Fingolimod Accord σε παιδιατρικούς ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

- Θα πρέπει να τηρούνται οι προφυλάξεις που αφορούν τη χορήγηση της πρώτης δόσης (βλ. “Βραδυαρρυθμία” παραπάνω). Οι ίδιες προφυλάξεις, όπως αυτές της πρώτης δόσης, συνιστώνται και όταν οι ασθενείς μεταβαίνουν από την ημερήσια δόση των 0,25 mg σε αυτή των 0,5 mg.
- Στην ελεγχόμενη παιδιατρική μελέτη D2311, αναφέρθηκαν περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, άγχους, καταθλιπτικής διάθεσης και κατάθλιψης με υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Απαιτείται προσοχή σ’ αυτή την πληθυσμιακή υποομάδα (βλ. “Παιδιατρικός πληθυσμός” στην παράγραφο 4.8).
- Ήπιες μεμονωμένες αυξήσεις της χολερυθρίνης έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη.
- Συνιστάται οι παιδιατρικοί ασθενείς να ολοκληρώνουν όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord (βλ. “Λοιμώξεις” παραπάνω).
- Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά μεταξύ 10–12 ετών, κάτω των 40 kg ή σε στάδιο Tanner <2 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Απαιτείται προσοχή σε αυτές τις υποομάδες λόγω των πολύ περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών από την κλινική μελέτη.
- Μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δεν πρέπει να συγχωρηθούν λόγω του κινδύνου συνεργιστικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Χρειάζεται επίσης προσοχή κατά την μετάβαση ασθενών από θεραπείες μακράς δράσεως με επιδράσεις στο ανοσοποιητικό, όπως η ναταλιζουμάμπη, η τεριφλουνομίδη ή η μιτοξανδρόνη, σε Fingolimod Accord (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας η ταυτόχρονη θεραπεία των υποτροπών με βραχεία χορήγηση κορτικοστεροειδών δε συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων.

Εμβολιασμός

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη θεραπεία με Fingolimod Accord, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχει κίνδυνο λοιμώξεων και πρέπει συνεπώς να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Δραστικές ουσίες που προκαλούν βραδυκαρδία

Η φινγκολιμόδη έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ατενολόλη και διλτιαζέμη. Όταν η φινγκολιμόδη συγχωρηγήθηκε με ατενολόλη σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε πρόσθετη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15% στην έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, μια επίδραση που δεν παρατηρείται με την διλτιαζέμη. Η θεραπεία με Fingolimod Accord δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς, ή άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες δυνατόν να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό, όπως αντιαρρυθμικά τάξεως Ια και ΙΙΙ, αναστολείς διαύλων ασβεστίου (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη), ιβαμπραδίνη, διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη, λόγω των πιθανών συνεργικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας αυτών των ασθενών με Fingolimod Accord, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικά προϊόντα που δεν μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας, και συνιστάται τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση σε περίπτωση που δεν μπορεί να διακοπεί η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στη φινγκολιμόδη

Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP4F2. Άλλα ένζυμα όπως το CYP3A4 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μεταβολισμό της, ιδιαίτερα σε περίπτωση ισχυρής επαγωγής του CYP3A4. Ισχυροί αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη διάθεση της φινγκολιμόδης. Η συγχωρήγηση φινγκολιμόδης με κετοκοναζόλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,7 φορές της έκθεσης στη φινγκολιμόδη και στη φωσφορική φινγκολιμόδη (AUC) με αναστολή του CYP4F2. Συνιστάται προσοχή με τις δραστικές ουσίες που δυνατόν να αναστέλλουν το CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αζόλες αντιμυκητιασικά, κάποιες μακρολίδες όπως η κλαριθρομυκίνη ή η τελιθρομυκίνη).

Η συγχωρήγηση καρβαμαζεπίνης 600 mg δύο φορές ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση και μιας εφάπαξ δόσεως φινγκολιμόδης 2 mg μείωσε την AUC της φινγκολιμόδης και του μεταβολίτη της κατά 40% περίπου. Άλλοι ισχυροί επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, π.χ. η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, η εφαβιρένζη και το υπερικό, μπορεί να μειώσουν την AUC της φινγκολιμόδης και του μεταβολίτη της τουλάχιστον στον ίδιο βαθμό. Επειδή αυτό θα μπορούσε δυνητικά να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα, η συγχωρήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερικό δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της φινγκολιμόδης σε άλλες δραστικές ουσίες

Η φινγκολιμόδη είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με δραστικές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από τα ένζυμα του CYP450 ή από υποστρώματα των κύριων πρωτεϊνών μεταφοράς.

Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με κυκλοσπορίνη δεν επέφερε οποιαδήποτε μεταβολή στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη ή στην έκθεση στη φινγκολιμόδη. Επομένως, η φινγκολιμόδη δεν αναμένεται να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4.

Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) δεν επέφερε καμία μεταβολή στην έκθεση στα από του στόματος αντισυλληπτικά. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φινγκολιμόδης στην έκθεση σε αυτά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες

Η φινγκολιμόδη αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3). Ως εκ τούτου, πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης και θα πρέπει να γίνεται ενημέρωση σχετικά με τον σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί 2 μήνες μετά τη διακοπή του Fingolimod Accord, δεδομένου ότι η φινγκολιμόδη χρειάζεται περίπου 2 μήνες για να αποβληθεί από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικά μέτρα περιλαμβάνονται επίσης στο Πακέτο Πληροφοριών για τον Ιατρό. Αυτά τα μέτρα πρέπει να εφαρμόζονται πριν η φινγκολιμόδη συνταγογραφηθεί σε γυναίκες ασθενείς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Όταν διακοπεί η θεραπεία με φινγκολιμόδη για τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή επανεμφάνιση της ενεργότητας της νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο, τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία υποδεικνύουν ότι η χρήση της φινγκολιμόδης σχετίζεται με αυξημένο κατά 2 φορές κίνδυνο πρόκλησης μείζονων συγγενών διαμαρτιών όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συγκριτικά με τη συχνότητα που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό (2-3%, EUROCAT).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες μείζονες διαμαρτίες είναι οι ακόλουθες:

- Συγγενής καρδιοπάθεια όπως ελλείμματα μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος, τετραλογία Fallot
- Νεφρικές ανωμαλίες
- Μυοσκελετικές ανωμαλίες

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της φινγκολιμόδης στον τοκετό.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της απώλειας του εμβρύου και ανωμαλιών οργάνων, κυρίως μονήρη αρτηριακό κορμό και έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βλ. Παράγραφο 5.3). Επιπλέον, ο υποδοχέας που επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη (υποδοχέας της 1φωσφορικής σφιγγοσίνης) είναι γνωστό ότι συμμετέχει στον αγγειακό σχηματισμό κατά την εμβρυογένεση.

Κατά συνέπεια, η φινγκολιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Η φινγκολιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται 2 μήνες πριν από τον προγραμματισμό

μιας εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η φινγκολιμόδη πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να δίνεται ιατρική συμβουλή σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο που σχετίζονται με την θεραπεία και θα πρέπει να διεξάγονται υπερηχογραφικές εξετάσεις.

Θηλασμός

Η φινγκολιμόδη απεκκρίνεται κατά το θηλασμό στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της φινγκολιμόδης στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν Fingolimod Accord, δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειωμένης γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φινγκολιμόδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εντούτοις, κατά την έναρξη της θεραπείας ενδέχεται να εμφανισθεί περιστασιακά ζάλη ή υπνηλία. Κατά την έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για διάστημα 6 ωρών (βλ. παράγραφο 4.4, Βραδυαρρυθμία).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επιπολασμός $\geq 10\%$) στη δόση των 0,5 mg ήταν κεφαλαλγία (24,5%), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (15,2%), διάρροια (12,6%), βήχας (12,3%), γρίπη (11,4%), παραρρινοκολπίτιδα (10,9%) και οσφυαλγία (10,0%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και οι προερχόμενες από την εμπειρία σε μετεγκριτικές συνθήκες, από αυθόρμητες αναφορές ή βιβλιογραφικές περιπτώσεις παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν με χρήση της παρακάτω συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Γρίπη Παραρρινοκολπίτιδα
Συχνές:	Ερπητικές λοιμώξεις Βρογχίτιδα Τριχοφυτία ποικιλόχρους
Όχι συχνές:	Πνευμονία
Μη γνωστές:	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)** Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις**

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Συχνές:	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
Μη γνωστές:	Κακόηθες μελάνωμα****
Σπάνιες:	Λέμφωμα*** Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο****
Πολύ σπάνιες:	Σάρκωμα Karosi****
Μη γνωστές:	Καρκίνωμα Merkel***
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Λεμφοπενία Λευκοπενία
Όχι συχνές:	Θρομβοπενία
Μη γνωστές:	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία*** Περιφερικό οίδημα***
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων εξάνθημα, κνίδωση και αγγειοοίδημα, με την έναρξη της θεραπείας***
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Κατάθλιψη
Όχι συχνές:	Καταθλιπτική διάθεση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία
Συχνές:	Ζάλη Ημικρανία
Όχι συχνές:	Επιληπτική κρίση
Σπάνιες:	Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)*
Μη γνωστές:	Σοβαρή υποτροπή της νόσου μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης ***
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Όραση θαμπή
Όχι συχνές:	Οίδημα της ωχράς κηλίδας
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Βραδυκαρδία Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Πολύ σπάνιες:	Αναστροφή του επάρματος T***

Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές:	Βήχας
Συχνές:	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Διάρροια
Όχι συχνές:	Ναυτία***
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές:	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια***
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Έκζεμα Αλωπεκία Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Οσφυαλγία
Συχνές:	Μυαλγία Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές:	Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αυξημένες τιμές τρανσαμινάσης της αλανίνης, γ-γλουταμυλικής τρανσφεράσης, ασπαρτικής τρανσαμινάσης)
Συχνές:	Μειωμένο βάρος** Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος
Όχι συχνές:	Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων
<p>* Η κατηγορία συχνότητας βασίστηκε σε εικαζόμενη έκθεση στην φινγκολιμόδη 10.000 ασθενών σε όλες της κλινικές μελέτες.</p> <p>** PML και κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>*** Ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές και βιβλιογραφία</p> <p>**** Η κατηγορία συχνότητας και η αξιολόγηση του κινδύνου βασίστηκαν σε εκτιμώμενη έκθεση στη φινγκολιμόση 0,5 mg περισσότερων από 24.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες.</p>	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η συνολική συχνότητα λοιμώξεων (65,1%) στη δόση των 0,5 mg ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, λοιμώξεις του κατώτερου

αναπνευστικού, κυρίως βρογχίτιδα, και σε μικρότερο βαθμό ερπητική λοίμωξη και πνευμονία, ήταν συχνότερες σε ασθενείς που λάμβαναν φινγκολιμόδη.

Ορισμένες περιπτώσεις γενικευμένης ερπητικής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί ακόμη και στη δόση των 0,5 mg.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοιμώξεων από ευκαιριακά παθογόνα, όπως ιογενείς (π.χ. από ιό ανεμευλογιάς ζωστήρα [VZV]), ιό John Cunningham [JCV] που προκαλεί Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια, ιό του απλού έρπητα [HSV]), μυκητιασικές (π.χ. κρυπτοκοκκικές συμπεριλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) ή βακτηριακές (π.χ. άτυπο μυκοβακτηρίδιο), ορισμένες εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος, δυσπλασία, κονδυλώματα και καρκίνος σχετιζόμενος με τον HPV έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με φινγκολιμόδη σε μετεγκριτικές συνθήκες. Λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο του εμβολιασμού έναντι του HPV πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις εμβολιασμού. Συνιστάται έλεγχος για ανίχνευση καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του Pap test, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάστηκε οίδημα της ωχράς κηλίδας στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 0,5 mg και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν την υψηλότερη δόση των 1,25 mg. Η πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 3-4 μήνες της θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν θαμπή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώστηκαν σε συνήθη οφθαλμολογική εξέταση. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας γενικώς βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από επανέκθεση δεν έχει αξιολογηθεί.

Η συχνότητα του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αυξάνεται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και ιστορικό ραγοειδίτιδας (17% με ιστορικό ραγοειδίτιδας έναντι 0,6% χωρίς ιστορικό ραγοειδίτιδας). Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη, μία νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες μεταμόσχευσης νεφρού, στις οποίες συμπεριελήφθησαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η θεραπεία με φινγκολιμόδη 2,5 mg και 5 mg οδήγησε σε 2πλάσια αύξηση της συχνότητας του οιδήματος της ωχράς κηλίδας.

Βραδυαρρυθμία

Η έναρξη της θεραπείας οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με καθυστερήσεις της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού διαπιστώθηκε εντός 6 ωρών μετά την έναρξη της θεραπείας, με μειώσεις του μέσου καρδιακού ρυθμού κατά 12-13 παλμούς το λεπτό για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg. Καρδιακός ρυθμός κάτω των 40 παλμών το λεπτό σε ενήλικες, και κάτω των 50 παλμών το λεπτό σε παιδιατρικούς ασθενείς, παρατηρήθηκε σπάνια σε ασθενείς με φινγκολιμόδη 0,5 mg. Ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανήλθε στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 1 μήνα συνεχιζόμενης θεραπείας. Η βραδυκαρδία ήταν γενικώς ασυμπτωματική αλλά ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της υπότασης, ζάλης, κόπωσης ή/και αισθήματος παλμών, τα οποία απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, διαπιστώθηκε πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (παράταση του μεσοδιαστήματος PR όπως απεικονίζεται στο ΗΚΓ) μετά την έναρξη της θεραπείας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Στις κλινικές μελέτες των ενηλίκων αναφέρθηκε στο 4,7% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg, στο 2,8% των ασθενών σε ενδομυϊκή ιντερφερόνη β-1α και στο 1,6% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός

διαπιστώθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 0,2% των ενηλίκων ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές παροδικού, πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή κατά τη διάρκεια της εξάωρης περιόδου παρακολούθησης μετά την πρώτη δόση της φινγκολιμόδης. Οι ασθενείς ανέρρωσαν αυτόματα. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας που παρατηρήθηκαν τόσο στο πλαίσιο κλινικών μελετών όσο και μετά την κυκλοφορία ήταν κατά κανόνα παροδικές, ασυμπτωματικές και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Παρότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση, ένας ασθενής σε φινγκολιμόδη 0,5 mg έλαβε ισοπρεναλίνη για ασυμπτωματικό δευτέρου βαθμού Mobitz I κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μεμονωμένα συμβάντα όψιμης έναρξης, συμπεριλαμβανομένης παροδικής ασυστολίας και ανεξήγητου θανάτου, παρατηρήθηκαν εντός 24 ωρών από την πρώτη δόση. Οι περιπτώσεις αυτές περιπλέκονταν από συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και/ή προϋπάρχουσα νόσο. Η συσχέτιση τέτοιων συμβάντων με τη φινγκολιμόδη δεν είναι βέβαιη.

Αρτηριακή πίεση

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας η φινγκολιμόδη 0,5 mg συσχετίστηκε με μια μέση αύξηση περίπου 3 mmHg της συστολικής πίεσης και περίπου 1 mmHg της διαστολικής πίεσης η οποία εκδηλώθηκε περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτή η αύξηση επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Υπέρταση αναφέρθηκε στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπέρτασης μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας και την πρώτη ημέρα της θεραπείας οι οποίες πιθανόν να απαιτούσαν θεραπεία με αντιυπερτασικούς παράγοντες ή διακοπή της φινγκολιμόδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση).

Ηπατική λειτουργία

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα έχουν αναφερθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπό φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες το 8,0% και το 1,8% των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν φινγκολιμόδη 0,5 mg παρουσίασαν ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων της ALT στον ορό $\geq 3x$ ULN (άνωτατο φυσιολογικό όριο) και $\geq 5x$ ULN, αντίστοιχα. Υποτροπή των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών παρουσιάστηκε κατά την επανέναρξη της αγωγής σε ορισμένους ασθενείς, γεγονός που υποστηρίζει τη συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 2 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας. Σε μικρό αριθμό ασθενών (N=10 με 1,25 mg, N=2 με 0,5 mg) που παρουσίασαν αυξήσεις της ALT $\geq 5x$ ULN και που συνέχισαν τη θεραπεία με φινγκολιμόδη, τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 5 μήνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Ηπατική λειτουργία).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σε κλινικές μελέτες, σπάνια συμβάματα από το νευρικό σύστημα παρουσιάστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg ή 5,0 mg), τα οποία περιελάμβαναν ισχαιμικά και αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άτυπες νευρολογικές διαταραχές, όπως εκδηλώσεις προσομοιάζουσες σε οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM).

Περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κατάστασης (status epilepticus), έχουν αναφερθεί με τη χρήση της φινγκολιμόδης σε κλινικές μελέτες και σε μετεγκριτικές συνθήκες.

Αγγειακές διαταραχές

Σπάνιες περιπτώσεις περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg).

Αναπνευστικό σύστημα

Ήσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV₁) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με

φινγκολιμόδη ξεκινώντας τον μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Τον μήνα 24, η μείωση του ποσοστού του προβλεπόμενου FEV₁ από την αρχική τιμή ήταν 2,7% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 1,2% για το εικονικό φάρμακο, μια διαφορά που εξαλείφθηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας. Για την DLCO οι μειώσεις τον μήνα 24 ήταν 3,3% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 2,7% για το εικονικό φάρμακο (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Επιδράσεις στο αναπνευστικό).

Λεμφώματα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λεμφωμάτων διαφόρων τύπων, τόσο στις κλινικές μελέτες όσο και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, συμπεριλαμβανομένης και μίας περίπτωσης Epstein-Barr (EBV) θετικού λεμφώματος από Β-κύτταρα με μοιραία έκβαση. Η επίπτωση των περιστατικών λεμφώματος μη Hodgkin (από Β-κύτταρα και από Τ-κύτταρα) ήταν υψηλότερη στις κλινικές μελέτες από αυτήν που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό. Κάποιες περιπτώσεις Τ-λεμφώματος έχουν επίσης αναφερθεί σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων δερματικού λεμφώματος Τ-κυττάρων (σπογγοειδής μυκητίαση) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Κακοήθειες).

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (HPS) με μοιραία έκβαση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσία λοίμωξης. Το HPS αποτελεί μια σπάνια πάθηση η οποία έχει περιγραφεί επί εδάφους λοιμώξεων, ανοσοκαταστολής και ποικίλων αυτοανόσων νοσημάτων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην ελεγχόμενη παιδιατρική μελέτη D2311 (βλ. παράγραφο 5.1), το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών έως κάτω των 18) που ελάμβαναν φινγκολιμόδη 0,25 mg ή 0,5 mg ημερησίως ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν περισσότερες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές στη μελέτη. Απαιτείται προσοχή σε αυτή την υποομάδα λόγω των πολύ περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών από την κλινική μελέτη.

Στην παιδιατρική μελέτη, αναφέρθηκαν περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων σε ποσοστό 5,6% των ασθενών υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη και 0,9% των ασθενών υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α.

Κατάθλιψη και άγχος είναι γνωστό ότι παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Κατάθλιψη και άγχος αναφέρθηκαν επίσης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Ήπιες μεμονωμένες αυξήσεις της χολερυθρίνης έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εφάπαξ δόσεις έως και 80πλάσιες της συνιστώμενης δόσης (0,5 mg) ήταν καλά ανεκτές σε υγιείς ενήλικες εθελοντές. Στα 40 mg, 5 από τα 6 άτομα ανέφεραν ήπιο αίσθημα σύσφιξης του θώρακα ή δυσφορία που ήταν κλινικά συμβατό με μικρή αντιδραστικότητα των αεραγωγών.

Η φινγκολιμόδη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία κατά την έναρξη της θεραπείας. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού συνήθως αρχίζει μέσα σε μια ώρα από την πρώτη δόση, και είναι πιο έντονη τις πρώτες 6 ώρες. Η αρνητική χρονοτρόπος δράση της φινγκολιμόδης εμμένει πέραν των 6 ωρών και υποχωρεί σταδιακά τις επόμενες ημέρες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 για λεπτομέρειες). Έχουν υπάρξει αναφορές βραδείας κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, με μεμονωμένες αναφορές παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Εάν η υπερδοσολογία αφορά την πρώτη έκθεση στη φινγκολιμόδη, είναι σημαντικό να παρακολουθηθούν οι ασθενείς με συνεχές (πραγματικού χρόνου) ΗΚΓ και μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα, τουλάχιστον κατά τις πρώτες 6 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm σε ενήλικες, <55 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ή <60 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 ετών έως κάτω των 12 ετών, ή το ΗΚΓ στις 6 ώρες μετά την πρώτη δόση εμφανίζει κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή εμφανίζει διάστημα QTc ≥ 500 msec, η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύκτας και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης και της ολονύκτιας παρακολούθησης.

Ούτε η αιμοδιύλιση ούτε η πλασμαφαίρεση οδηγούν σε απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA27

Μηχανισμός δράσης

Η φινγκολιμόδη είναι τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης. Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται από την κίνηση της σφιγγοσίνης στο δραστικό μεταβολίτη φωσφορική φινγκολιμόδη. Η φωσφορική φινγκολιμόδη προσδένεται σε μικρές νανογραμμομοριακές συγκεντρώσεις στον υποδοχέα 1 της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P) που βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να συνδεθεί στον S1P υποδοχέα 1 που βρίσκεται στα νευρικά κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής των υποδοχέων S1P στα λεμφοκύτταρα, η φωσφορική φινγκολιμόδη αναστέλλει την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφαδένες, προκαλώντας ανακατανομή μάλλον, παρά μείωση, των λεμφοκυττάρων. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι αυτή η ανακατανομή μειώνει τη διήθηση των παθογόνων λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των προ-φλεγμονωδών Th17 κυττάρων, στο ΚΝΣ, όπου θα συμμετείχαν στη φλεγμονή και στη βλάβη του νευρικού ιστού. Μελέτες σε ζώα και *in vitro* πειράματα δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη μπορεί ακόμη να δρα μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς S1P στα νευρικά κύτταρα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μέσα σε 4-6 ώρες από την πρώτη δόση της φινγκολιμόδης 0,5 mg, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώνεται σε περίπου 75% της αρχικής τους τιμής στο περιφερικό αίμα. Με συνεχή καθημερινή χορήγηση, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνεχίζει να μειώνεται για διάστημα δύο εβδομάδων, προσεγγίζοντας έναν ελάχιστο αριθμό περίπου 500 κύτταρων/μικρόλιτρο ή περίπου το 30% της αρχικής τους τιμής. Το δεκαοκτώ τοις εκατό των ασθενών εμφάνισε ελάχιστο αριθμό κάτω από 200 κύτταρα/μικρόλιτρο τουλάχιστον μία φορά. Οι χαμηλοί αριθμοί λεμφοκυττάρων διατηρούνται με συνεχιζόμενη καθημερινή αγωγή. Η πλειονότητα των T και B λεμφοκυττάρων κυκλοφορούν

φυσιολογικά μέσω των οργάνων του λεμφικού συστήματος και είναι τα κύτταρα που κυρίως επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Περίπου το 15-20% των T λεμφοκυττάρων ανήκουν στον φαινότυπο των Δραστικών Κυττάρων Μνήμης, και είναι κύτταρα σημαντικά για την περιφερική ανοσοεπιτήρηση. Δεδομένου ότι αυτό το υποσύνολο λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, δεν κυκλοφορεί στα όργανα του λεμφικού συστήματος, δεν επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη. Η αύξηση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων γίνεται εμφανής μέσα σε ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με φινγκολιμόδη και, κατά κανόνα, επιτυγχάνονται φυσιολογικοί αριθμοί μέσα σε έναν έως δύο μήνες. Η χρόνια χορήγηση φινγκολιμόδης οδηγεί σε ήπια μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων σε περίπου 80% της αρχικής τους τιμής. Τα μονοκύτταρα δεν επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη.

Η φινγκολιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται εντός 6 ωρών μετά τη δόση, με το 70% της αρνητικής χρονοτρόπου δράσης να εμφανίζεται την πρώτη ημέρα. Με συνεχή χορήγηση, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού που επάγει η φινγκολιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Η εισπνεόμενη σαλμετερόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασκεί μέτρια θετική χρονοτρόπο δράση. Με την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη υπάρχει αύξηση των πρόωρων κολπικών συστολών, αλλά δεν υπάρχει αυξημένο ποσοστό κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού ή κοιλιακών αρρυθμιών ή έκτακτων κοιλιακών συστολών. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη δε συσχετίζεται με μείωση της καρδιακής παροχής. Η ανταπόκριση της καρδιάς στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ημερήσιας διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού και της ανταπόκρισης σε άσκηση, δεν επηρεάζονται από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Ο SIP4 πιθανόν να συμβάλλει εν μέρει στην επίδραση αυτή αλλά δεν ήταν ο κύριος υπεύθυνος υποδοχέας για την εξάλειψη των λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός δράσης της βραδυκαρδίας και της αγγειοσύσπασης μελετήθηκαν επίσης *in vitro* σε ινδικά χοιρίδια και σε απομονωμένη αορτή και στεφανιαία αρτηρία κόνικλου. Διαπιστώθηκε ότι η βραδυκαρδία μπορεί να μεσολαβείται πρωτίστως από την ενεργοποίηση του διαύλου δια της προς τα έσω μεταφοράς του καλίου ή την ενεργοποιούμενη από την G-πρωτεΐνη μεταφορά προς τα έσω δια του διαύλου K^+ (IKAch/GIRK) και ότι η αγγειοσύσπαση φαίνεται να μεσολαβείται από έναν μηχανισμό εξαρτώμενο από την Rho κινάση και το ασβέστιο.

Η θεραπεία με φινγκολιμόδη με εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις 0,5 και 1,25 mg για δύο εβδομάδες δεν συσχετίζεται με ανιχνεύσιμη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών όπως αυτή υπολογίζεται με τον FEV₁ και την συχνότητα μέγιστης εκπνεόμενης ροής (FEF) 2575. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις φινγκολιμόδης ≥ 5 mg (10πλάσια της συνιστώμενης δόσης) συσχετίζονται με δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Θεραπεία με φινγκολιμόδη με πολλαπλές δόσεις 0,5, 1,25 ή 5 mg δε συσχετίζεται με διαταραχή της οξυγόνωσης ή του αποκορεσμού οξυγόνου με άσκηση ή με αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε μεθαχολίνη. Άτομα υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσιάζουν φυσιολογική βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση σε εισπνεόμενους β-αγωνιστές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της φινγκολιμόδης έχει καταδειχθεί σε δύο μελέτες που αξιολόγησαν άπαξ ημερησίως δόσεις της φινγκολιμόδης 0,5 mg και 1,25 mg σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS). Και στις δύο μελέτες περιελήφθησαν ενήλικες ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ≥ 2 υποτροπές τα 2 προηγούμενα έτη ή ≥ 1 υποτροπή το προηγούμενο έτος. Η Βαθμολογία στην Κλίμακα Εκτεταμένης Αναπηρίας (EDSS) κυμαινόταν από 0 έως 5,5. Μια τρίτη μελέτη που αφορούσε τον ίδιο πληθυσμό ενηλίκων ασθενών ολοκληρώθηκε μετά την έγκριση της φινγκολιμόδης.

Η Μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2-ετής τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III σε 1.272 ασθενείς (n=425 σε 0,5 mg, 429 σε 1,25 mg, 418 σε εικονικό φάρμακο). Οι διάμεσες τιμές για τα χαρακτηριστικά στην έναρξη ήταν: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,7 έτη, και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται

στον Πίνακα 1. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη δόση των 0,5 mg και 1,25 mg σε οποιοδήποτε καταληκτικό σημείο.

Πίνακας 1 Μελέτη D2301 (FREEDOMS): κύρια αποτελέσματα

	Φινγκολιμόδη 0,5 mg	Εικονικό φάρμακο
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,18**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	70%**	46%
Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο Εξέλιξη της Αναπηρίας†	17%	24%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός ενισχυμένων με Gd εστιών τον μήνα 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	0,7 (0,8)**	1,0 (1,3)
† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα ** p<0,001, *p<0,05 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.		

Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη FREEDOMS, διάρκειας 24 μηνών, είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2301E1), τυφλοποιημένης δόσης και να λάβουν φινγκολιμόδη. Συνολικά εισήλθαν 920 ασθενείς (n=331 συνέχισαν με 0,5 mg, 289 συνέχισαν με 1,25 mg, 155 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 0,5 mg και 145 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 36), 856 ασθενείς (93%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 24 και 36, η ετήσια συχνότητα υποτροπών (ARR) για τους ασθενείς σε 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στα 0,5 mg ήταν 0,17 (0,21 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από το εικονικό φάρμακο σε φινγκολιμόδη 0,5 mg ήταν 0,22 (0,42 στη βασική μελέτη).

Συγκρίσιμα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μια επαναληπτική μελέτη της φινγκολιμόδης, διάρκειας 2 ετών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσεως III σε 1.083 ασθενείς (n=358 σε 0,5 mg, 370 σε 1,25 mg, 355 σε εικονικό φάρμακο) με RRMS (D2309, FREEDOMS 2). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών των ασθενών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 41 έτη, διάρκεια νόσου 8,9 έτη, βαθμολογία EDSS 2,5.

Πίνακας 2 Μελέτη D2309 (FREEDOMS 2): κύρια αποτελέσματα

	Φινγκολιμόδη 0,5 mg	Εικονικό φάρμακο
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,21**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	71,5%**	52,7%
Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο Εξέλιξη της Αναπηρίας †	25%	29%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,83 (0,61, 1,12)	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd τον μήνα 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα. ** $p < 0,001$ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.		

Η μελέτη D2302 (TRANSFORMS) ήταν μια 1-ετής τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (ιντερφερόνη β1α) μελέτη Φάσης III σε 1.280 ασθενείς (n=429 σε 0,5 mg, 420 σε 1,25 mg, 431 σε ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg με ενδομυϊκή ένεση μία φορά την εβδομάδα). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 36 έτη, διάρκεια νόσου 5,9 έτη, και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δόσεις των 0,5 mg και 1,25 mg στα καταληκτικά σημεία της μελέτης.

Πίνακας 3 Μελέτη D2302 (TRANSFORMS): κύρια αποτελέσματα

	Φινγκολιμόδη 0,5 mg	Ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg
--	--------------------------------	---------------------------------------

Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,16**	0,33
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 12 μήνες	83%**	71%
Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο Εξέλιξη της Αναπηρίας†	6%	8%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,71 (0,42, 1,21)	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυμένων T2 εστιών εντός 12 μηνών	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd στους 12 μήνες	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 12 μήνες	0,2 (0,3)**	0,4 (0,5)
<p>† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση κατά 1 μονάδα της EDSS η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα.</p> <p>* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1a</p> <p>Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.</p>		

Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη TRANSFORMS, διάρκειας 12 μηνών, είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2302E1), τυφλοποιημένης δόσης και να λάβουν φινγκολιμόδη. Συνολικά εισήλθαν 1.030 ασθενείς, ωστόσο 3 από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία, (n=356 συνέχισαν με 0,5 mg, 330 συνέχισαν με 1,25 mg, 167 μετέβησαν από ιντερφερόνη βήτα-1a σε 0,5 mg και 174 από ιντερφερόνη βήτα-1a σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 24), 882 ασθενείς (86%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 12 και 24, η ARR για τους ασθενείς σε φινγκολιμόδη 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στα 0,5 mg ήταν 0,20 (0,19 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από ιντερφερόνη βήτα-1a σε φινγκολιμόδη 0,5 mg ήταν 0,33 (0,48 στη βασική μελέτη).

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των Μελετών D2301 και D2302 έδειξαν σταθερή και στατιστικά σημαντική μείωση της ετήσιας συχνότητας υποτροπών σε σχέση με το συγκριτικό φάρμακο σε υποομάδες που ορίστηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, την προηγούμενη θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκας, τη δραστηριότητα της νόσου ή τα επίπεδα αναπηρίας στην έναρξη της μελέτης.

Περαιτέρω αναλύσεις των δεδομένων των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν σταθερά θεραπευτικά αποτελέσματα στις υποομάδες ασθενών με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των άπαξ ημερησίως χορηγούμενων δόσεων φινγκολιμόδης 0,25 mg ή 0,5 mg (η δοσολογία καθορίστηκε βάσει του σωματικού βάρους και των μετρήσεων έκθεσης) έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως <18 ετών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

Η μελέτη D2311 (PARADIGMS) ήταν μια διπλή τυφλή μελέτη, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, με μεταβλητή διάρκεια έως 24 μηνών, με 215 ασθενείς ηλικίας 10

έως <18 ετών (n=107 σε φινγκολιμόδη, 108 σε ιντερφερόνη βήτα-1a 30 µg με ενδοµυϊκή ένεση μία φορά την εβδοµάδα).

Οι διάµεσες τιμές για τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν: ηλικία 16 έτη, διάµεση διάρκεια νόσου 1,5 έτη και βαθµολογία EDSS 1,5. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν σταδίου Tanner 2 ή υψηλότερο (94,4%) και ήταν >40 kg (95,3%). Συνολικά, 180 (84%) από τους ασθενείς ολοκλήρωσαν τη βασική φάση δοκιµής του υπό µελέτη φαρµάκου (n=99 [92,5%] σε φινγκολιμόδη, 81 [75%] σε ιντερφερόνη βήτα-1a). Τα αποτελέσµατα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Μελέτη D2311 (PARADIGMS): κύρια αποτελέσµατα

	Φινγκολιμόδη 0,25 mg ή 0,5 mg	Ιντερφερόνη βήτα- 1a, 30 µg
Κλινικά καταληκτικά σηµεία	N=107	N=107 [#]
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σηµείο)	0,122**	0,675
Ποσοστό ασθενών που παραµένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	85,7**	38,8
Καταληκτικά σηµεία MRI		
Ετησιοποιηµένος ρυθµός του αρθµού των νέων ή µεγεθυσµένων T2 εστιών	n=106	n=102
Προσαρµοσµένος µέσος	4,393**	9,269
Αριθµός εστιών T1 ενισχυµένων µε Gd ανά τοµογραφία έως τον μήνα 24	n=105	n=95
Προσαρµοσµένος µέσος	0,436**	1,282
Έτησιοποιηµένος ρυθµός εγκεφαλικής ατροφίας από την έναρξη έως τον μήνα 24	n=96	n=89
Μέσα Ελάχιστα Τετράγωνα	0,48*	0,80
[#] Ένας ασθενής τυχαιοποιηµένος να λάβει ιντερφερόνη βήτα-1a µε ενδοµυϊκή ένεση αδυνατούσε να καταπιεί το διπλό εικονικό φάρµακο και διέκοψε τη µελέτη. Ο ασθενής αποκλείστηκε από το σύνολο δεδοµένων ανάλυσης και ασφάλειας. * p<0,05, ** p<0,001, συγκριτικά µε την ιντερφερόνη βήτα-1a. Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σηµείων έγιναν στο σύνολο των δεδοµένων ανάλυσης.		

5.2 Φαρµακοκινητικές ιδιότητες

Δεδοµένα φαρµακοκινητικής αποκτήθηκαν από υγιείς ενήλικες εθελοντές, από ενήλικες ασθενείς µε µεταµόσχευση νεφρού και από ενήλικες ασθενείς µε σκλήρυνση κατά πλάκας.

Ο φαρµακολογικά δραστικός µεταβολίτης υπεύθυνος για την αποτελεσµατικότητα είναι η φωσφορική φινγκολιμόδη.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της φινγκολιμόδης είναι βραδεία (t_{max} 12-16 ώρες) και εκτεταµένη (≥85%). Η φαινόµενη απόλυτη από του στόµατος βιοδιαθεσιµότητα είναι 93% (95% διάστηµα εµπιστοσύνης: 79-111%). Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο αίµα επιτυγχάνονται µέσα σε 1 έως 2 μήνες

μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 10 φορές υψηλότερα σε σχέση με την αρχική δόση.

Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει τη C_{max} ή την έκθεση (AUC) στη φινγκολιμόδη. Η C_{max} της φωσφορικής φινγκολιμόδης παρουσίασε μικρή μείωση κατά 34% αλλά η έκθεση (AUC) παρέμεινε αμετάβλητη. Επομένως, το Fingolimod Accord μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η φινγκολιμόδη κατανέμεται σε μεγάλο βαθμό στα ερυθρά αιμοσφαίρια, με το κλάσμα στα αιμοσφαίρια να είναι 86%. Η φωσφορική φινγκολιμόδη παρουσιάζει μικρότερη πρόσληψη από τα αιμοσφαίρια της τάξης του <17%. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες (>99%).

Η φινγκολιμόδη κατανέμεται εκτεταμένα σε σωματικούς ιστούς με όγκο κατανομής περίπου 1.200 ± 260 λίτρα. Μία μελέτη σε τέσσερα υγιή άτομα, τα οποία έλαβαν μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοιωδιοεπισημασμένου αναλόγου της φινγκολιμόδης, απέδειξε ότι η φινγκολιμόδη διεισδύει στον εγκέφαλο. Σε μία μελέτη σε 13 άρρηνες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκα, οι οποίοι έλαβαν φινγκολιμόδη 0,5 mg/ημέρα, η μέση ποσότητα φινγκολιμόδης (και φωσφορικής φινγκολιμόδης) στο σπέρμα της εκσπερμάτισης, σε σταθερή κατάσταση, ήταν περίπου 10.000 φορές χαμηλότερη από την από του στόματος χορηγηθείσα δόση (0,5 mg).

Βιομετασχηματισμός

Η φινγκολιμόδη μετασχηματίζεται στον άνθρωπο με αναστρέψιμη στερεοεκλεκτική φωσφορυλίωση στο φαρμακολογικά δραστικό (S)-εναντιομερές της φωσφορικής φινγκολιμόδης. Η φινγκολιμόδη αποβάλλεται με οξειδωτικό βιομετασχηματισμό καταλύμενο κυρίως μέσω του CYP4F2 και πιθανώς άλλων ισοενζύμων και με επακόλουθη αποδόμηση ομοιάζουσα με εκείνη των λιπαρών οξέων σε αδρανείς μεταβολίτες. Παρατηρήθηκε επίσης σχηματισμός φαρμακολογικά αδρανών μη πολικών κεραμιδικών αναλόγων της φινγκολιμόδης. Το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της φινγκολιμόδης έχει εν μέρει ταυτοποιηθεί και πιθανόν να είναι είτε το CYP4F2 είτε το CYP3A4.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση [^{14}C] φινγκολιμόδης, τα μείζονα σχετιζόμενα με τη φινγκολιμόδη συστατικά στο αίμα, όπως συνάγεται από τη συμβολή τους στην AUC έως 34 ημέρες μετά τη δόση των ολικών ραδιοσημασμένων συστατικών, είναι η ίδια η φινγκολιμόδη (23%), η φωσφορική φινγκολιμόδη (10%) και αδρανείς μεταβολίτες (μεταβολίτης M3 καρβοξυλικού οξέος (8%), κεραμιδικός μεταβολίτης M29 (9%) και κεραμιδικός μεταβολίτης M30 (7%)).

Αποβολή

Η κάθαρση της φινγκολιμόδης στο αίμα είναι $6,3 \pm 2,3$ l/h και ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) είναι 69 ημέρες. Τα επίπεδα φινγκολιμόδης και φωσφορικής φινγκολιμόδης στο αίμα μειώνονται παράλληλα στην τελική φάση, γεγονός που οδηγεί σε παρόμοιους χρόνους ημίσειας ζωής και για τις δύο.

Μετά από χορήγηση από του στόματος, περίπου το 81% της δόσης αποβάλλεται βραδέως στα ούρα ως αδρανείς μεταβολίτες. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη δεν αποβάλλονται αναλλοίωτες στα ούρα, αλλά τα μείζονα συστατικά βρίσκονται στα κόπρανα, σε ποσότητες που αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο από 2,5% της δόσης η καθεμιά. Μετά από 34 ημέρες, η ανάκτηση της χορηγούμενης δόσης είναι 89%.

Γραμμικότητα

Οι συγκεντρώσεις της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης αυξάνονται με εμφανώς ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις 0,5 mg ή 1,25 mg.

Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών

Φύλο, εθνικότητα και νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν διαφέρουν σε άνδρες και γυναίκες, σε ασθενείς διαφορετικής εθνοτικής προέλευσης, ή σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε άτομα με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A, B, και C), δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη C_{max} της φινγκολιμόδης, όμως η έκθεση στη φινγκολιμόδη (AUC) αυξήθηκε αντίστοιχα κατά 12%, 44%, και 103%. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C), η C_{max} της φωσφορικής φινγκολιμόδης μειώθηκε κατά 22% και η AUC δεν μεταβλήθηκε ουσιαστικά. Η φαρμακοκινητική της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της φινγκολιμόδης παραμένει αμετάβλητος σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, όμως παρατείνεται κατά περίπου 50% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η φινγκολιμόδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 4.3). Η φινγκολιμόδη πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η κλινική εμπειρία και οι πληροφορίες για την φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένες. Το Fingolimod Accord πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω), οι συγκεντρώσεις της φωσφορικής φινγκολιμόδης αυξήθηκαν με εμφανή δόσοεξαρτώμενο τρόπο μεταξύ των 0,25 mg και 0,5 mg.

Η συγκέντρωση της φωσφορικής φινγκολιμόδης σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 25% χαμηλότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω) μετά από ημερήσια χορήγηση 0,25 mg ή 0,5 mg φινγκολιμόδης συγκριτικά με τη συγκέντρωση σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg άπαξ ημερησίως.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 10 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας της φινγκολιμόδης εκτιμήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το λεμφικό σύστημα (λεμφοπενία και λεμφική ατροφία), οι πνεύμονες (αυξημένο βάρος, υπερτροφία λειών μυών στην βρογχοκυψελιδική συμβολή) και η καρδιά (αρνητική χρονοτρόπος επίδραση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, περιαγγειακές μεταβολές και εκφυλισμός του μυοκαρδίου) σε αρκετά είδη, τα αιμοφόρα αγγεία (αγγειοπάθεια) σε αρουραίους μόνο σε δόσεις 0,15 mg/kg και υψηλότερες, σε 2-ετή μελέτη, δόσεις που αντιπροσωπεύουν περίπου 4πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg.

Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία καρκινογένεσης σε 2ετή μελέτη σε αρουραίους σε από του στόματος δόσεις φινγκολιμόδης έως τη μέγιστη ανεκτή δόση των 2,5 mg/kg, η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 50πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) στη δόση των 0,5 mg. Ωστόσο, σε μια 2ετή μελέτη σε ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος σε δόσεις 0,25 mg/kg και άνω που αντιπροσωπεύουν κατά προσέγγιση 6πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg.

Η φινγκολιμόδη δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνος ούτε προκάλεσε κατάτμηση χρωμοσωμάτων σε μελέτες σε ζώα.

Η φινγκολιμόδη δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό/την κινητικότητα του σπέρματος ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε (10 mg/kg), η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 150πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg.

Η φινγκολιμόδη ήταν τερατογόνος στον αρουραίο όταν χορηγήθηκε σε δόσεις 0,1 mg/kg ή υψηλότερες. Η έκθεση των αρουραίων στο φάρμακο, σε αυτή τη δόση, ήταν παρόμοια με εκείνη των ασθενών στη θεραπευτική δόση (0,5 mg). Στις συχνότερες εμβρυϊκές σπλαγγινικές δυσμορφίες συμπεριλαμβάνονταν ο μονήρης αρτηριακός κορμός και το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η τερατογόνος δράση σε κουνέλια δεν κατέστη δυνατόν να αξιολογηθεί πλήρως, όμως παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυϊκή θνητότητα με δόσεις 1,5 mg/kg και υψηλότερες, και μείωση των βιωσίμων εμβρύων καθώς επίσης και καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύων με 5 mg/kg. Η έκθεση στο φάρμακο των κουνελιών σε αυτές τις δόσεις ήταν παρόμοια με εκείνη των ασθενών.

Σε αρουραίους, η επιβίωση νεογνών γενιάς F1 μειώθηκε στην πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό με δόσεις που δεν προκαλούσαν μητρική τοξικότητα. Ωστόσο, τα σωματικά βάρη, η ανάπτυξη, η συμπεριφορά και η γονιμότητα των F1 δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Η φινγκολιμόδη απεκκρίθηκε στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων κατά τη γαλουχία σε συγκεντρώσεις διπλάσιες έως τριπλάσιες εκείνων που μετρήθηκαν στο μητρικό πλάσμα. Η φινγκολιμόδη και οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντιο φραγμό σε έγκυα κουνέλια.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Τα αποτελέσματα δύο τοξικολογικών μελετών σε νεαρούς επίμυες έδειξαν μικρές επιδράσεις στην νευροσυμπεριφορική ανταπόκριση, καθυστέρηση στη σεξουαλική ωρίμανση και μειωμένη ανοσολογική απάντηση σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα με keyhole limpet haemocyanin (KLH), οι οποίες δεν θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες. Συνολικά, οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις της φινγκολιμόδης στα νεαρά ζώα ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες επίμυες σε παρόμοια δοσολογικά επίπεδα, με εξαίρεση τις μεταβολές στην οστική πυκνότητα σε μεταλλικά στοιχεία και την νευροσυμπεριφορική δυσλειτουργία (μειωμένη ανταπόκριση σε αιφνίδια ακουστικά ερεθίσματα) που παρατηρήθηκαν σε δόσεις 1,5 mg/kg ή υψηλότερες σε νεαρά ζώα και την έλλειψη υπερτροφίας λειών μυών στους πνεύμονες νεαρών επιμύων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Προζελατινοποιημένο άμυλο
Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Καλίου υδροξείδιο
Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7, 28 ή 98 σκληρά καψάκια.
Συσκευασίες διάτρητης κυψέλης μονάδας δόσης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7 x 1, 28 x 1 ή 98 x 1 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1450/001-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουνίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Μάλτα

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Fingolimod Accord σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή (ΕΑΑ) για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, του τρόπου διανομής και οποιουδήποτε άλλου θέματος του προγράμματος.

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος (ΚΜ) όπου κυκλοφορεί το Fingolimod Accord, όλοι οι ιατροί οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Fingolimod Accord, θα έχουν προμηθευτεί με επικαιροποιημένο Πακέτο Πληροφοριών για τον Ιατρό, το οποίο θα περιλαμβάνει:

1. Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ),
2. Κατάλογο ελέγχου για τον ιατρό για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, τον οποίο θα συμβουλευόμαστε πριν από την συνταγογράφηση του Fingolimod Accord.
3. Οδηγός Ασθενούς / Γονέα / Φροντιστή, ο οποίος θα διατίθεται σε όλους τους ασθενείς, τους γονείς τους (ή νόμιμους εκπροσώπους) και τους φροντιστές.
4. Κάρτα υπενθύμισης ασθενούς που αφορά ειδικά την εγκυμοσύνη, η οποία θα διατίθεται σε όλους τους ασθενείς, τους γονείς τους (ή νόμιμους εκπροσώπους) και τους φροντιστές, κατά περίπτωση.

Κατάλογος ελέγχου για τον ιατρό

Ο Κατάλογος ελέγχου για τον ιατρό θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- **Απαιτούμενη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας:**
Πριν από την πρώτη δόση
 - Να γίνεται αρχικό ΗΚΓ πριν από την πρώτη δόση του Fingolimod Accord,
 - Να γίνεται μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από την πρώτη δόση του Fingolimod Accord,
 - Να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας (εντός των τελευταίων 6 μηνών),
 - Να γίνεται οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν ξεκινήσει η θεραπεία με Fingolimod Accord σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με ιστορικό ραγοειδίτιδας,
 - Πρέπει να διασφαλίζεται ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Έως 6 ώρες μετά την πρώτη δόση

- Να παρακολουθείται ο ασθενής επί 6 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Fingolimod Accord για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων των παλμών και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Συνιστάται συνεχές (πραγματικού χρόνου) ΗΚΓ,
- Να γίνεται ΗΚΓ στο τέλος της 6ωρης περιόδου παρακολούθησης.

>6 έως 8 ώρες μετά την πρώτη δόση

- Εάν, στις 6 ώρες, ο καρδιακός ρυθμός έχει την χαμηλότερη τιμή μετά την πρώτη δόση, να παρατείνεται η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού για τουλάχιστον 2 επιπλέον ώρες και μέχρις ότου αυξηθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός.

- **Συστάσεις για την επανέναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord μετά από προσωρινή διακοπή της αγωγής:**
Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται όπως στην έναρξη της θεραπείας και σε περίπτωση που η θεραπεία διακοπεί για:
 - Μία ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας,
 - Πάνω από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας,
 - Πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία τουλάχιστον 1 μηνός.

- Συστάσεις για ολονύκτια παρακολούθηση μετά την πρώτη δόση (ή εάν η παρακολούθηση της πρώτης δόσης εφαρμόζεται κατά την επανέναρξη της θεραπείας):
 - Να παραταθεί η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύκτας σε ιατρική μονάδα και μέχρι την υποχώρηση των ευρημάτων σε ασθενείς οι οποίοι χρειάστηκαν φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στην έναρξη/επανάληψη της θεραπείας. Να επαναληφθεί η παρακολούθηση της πρώτης δόσης και μετά τη δεύτερη δόση του Fingolimod Accord,
 - Να παραταθεί η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύκτας σε ιατρική μονάδα και μέχρι την υποχώρηση των ευρημάτων σε ασθενείς οι οποίοι:
 - Εμφάνισαν οποιαδήποτε στιγμή κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού,
 - Εμφάνισαν στις 6 ώρες:
 - α. Καρδιακό ρυθμό <45 bpm, <55 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ή <60 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως κάτω των 12 ετών,
 - β. Νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού,
 - γ. QTc διάστημα \geq 500 msec.
- Το Fingolimod Accord αντενδείκνυται σε ασθενείς με:
 - Γνωστό σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας,
 - Ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων των ανοσοκατεσταλμένων από προηγούμενες θεραπείες),
 - Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα, φυματίωση),
 - Γνωστές ενεργές κακοήθειες,
 - Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C),
 - Σε έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (χρήζουσα ενδονοσοκομειακής θεραπείας) ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III/IV κατά NYHA (New York Heart Association) τους τελευταίους 6 μήνες,
 - Σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες που απαιτούν αντιαρρυθμική θεραπεία με τάξης Ia ή τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα,
 - Κολποκοιλιακό (AV) αποκλεισμό δευτέρου βαθμού Mobitz τύπου II ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού ή σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, εάν δεν έχουν βηματοδότη,
 - Ασθενείς με παράταση του διαστήματος QTc \geq 500 msec κατά την έναρξη της θεραπείας,
 - Έγκυες γυναίκες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη,
 - Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Το Fingolimod Accord δεν συνιστάται σε ασθενείς με:
 - Καρδιακό φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό,
 - Παράταση του διαστήματος QTc > 470 msec (ενήλικες γυναίκες), QTc > 460 msec (παιδιατρικοί θήλεις ασθενείς) ή > 450 msec (ενήλικες και παιδιατρικοί άρρενες),
 - Ιστορικό καρδιακής ανακοπής,
 - Σοβαρή υπνική άπνοια,
 - Ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας,
 - Ιστορικό υποτροπιάζόντων συγκοπτικών επεισοδίων,
 - Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με Fingolimod Accord σε αυτούς τους ασθενείς, τα αναμενόμενα οφέλη πρέπει να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων και πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου προκειμένου να καθορίζεται ο κατάλληλος τρόπος παρακολούθησης, συνιστάται παρατεταμένη και τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση.

- Το Fingolimod Accord δεν συνιστάται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό. Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με Fingolimod Accord σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει τα αναμενόμενα οφέλη να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων και πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για την μετάβαση σε αγωγή που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό ή, εάν δεν είναι εφικτό, τον καθορισμό της κατάλληλης παρακολούθησης. Συνιστάται παρατεταμένη τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση.
- Το Fingolimod Accord μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Ο αριθμός των περιφερικών λεμφοκυττάρων (CBC) θα πρέπει να ελέγχεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας (τους τελευταίους 6 μήνες ή μετά τη διακοπή προηγούμενης θεραπείας) και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fingolimod Accord. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων επιβεβαιωθεί $<0,2 \times 10^9/l$. Όταν ξαναρχίζει το Fingolimod Accord θα πρέπει να χορηγείται η εγκεκριμένη δοσολογία των 0,5 mg άπαξ ημερησίως (ή 0,25 mg άπαξ ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 ετών και άνω με σωματικό βάρος ≤ 40 kg). Άλλα δοσολογικά σχήματα δεν έχουν εγκριθεί.
- Το Fingolimod Accord έχει ανοσοκατασταλτική δράση που προδιαθέτει τους ασθενείς σε κίνδυνο λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων που μπορεί να είναι θανατηφόρες, και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων (συμπεριλαμβανομένης της σπογγοειδούς μυκητίασης) και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα εκείνων του δέρματος. Η επιτήρηση θα πρέπει να περιλαμβάνει επαγρύπνηση και για κακοήθειες του δέρματος και για σπογγοειδή μυκητίαση. Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς, ειδικά εκείνους με συνυπάρχουσες παθήσεις ή γνωστούς παράγοντες, όπως προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Εάν υπάρχει υπόνοια αυτού του κινδύνου, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας από τον ιατρό εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή.
 - Η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη πρέπει να καθυστερεί έως την αποδρομή της λοίμωξης. Πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων. Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα. Για τον ίδιο λόγο, η απόφαση να χορηγηθεί παρατεταμένη ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση.
 - Συνιστάται επαγρύπνηση για βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και άλλα νεοπλάσματα του δέρματος, τα οποία περιλαμβάνουν κακοήθες μελάνωμα, καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, σάρκωμα Karosi και καρκίνωμα Merkel, με δερματολογική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά 6 έως 12 μήνες λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εκτίμηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε δερματολόγο σε περίπτωση που εντοπίζονται ύποπτες βλάβες. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να μην εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία χωρίς προστασία. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV-B ή φωτοχημειοθεραπεία-PUVA.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να αναφέρουν αμέσως στον θεράποντα τα σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη διακοπή του Fingolimod Accord.
 - Θα πρέπει να διενεργείται έγκαιρη διαγνωστική αξιολόγηση στους ασθενείς με συμπτώματα και σημεία συμβατά με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία, εάν διαγνωσθεί.

- Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και ενίοτε θανατηφόρες περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας προκαλούμενες από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) και τον ιό VZV αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fingolimod Accord.
- Αναφορές κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (ενίοτε θανατηφόρου) έχουν ληφθεί μετά από περίπου 2-3 έτη θεραπείας, αν και η ακριβής σχέση με την διάρκεια της θεραπείας παραμένει άγνωστη.
- Περιπτώσεις προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν παρατηρηθεί μετά από περίπου 2-3 έτη μονοθεραπείας αν και παραμένει άγνωστη η ακριβής σχέση με την διάρκεια της θεραπείας. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα στην MRI ενδεικτικά για PML. Εάν υπάρχει υπόνοια PML, η θεραπεία με Fingolimod Accord θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρις ότου αποκλειστεί η PML.
- Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος, δυσπλασία, κονδυλώματα και καρκίνος σχετιζόμενος με τον HPV έχουν αναφερθεί σε μετεγκριτικές συνθήκες. Συνιστάται έλεγχος για ανίχνευση καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του Pap test και εμβολιασμός έναντι του HPV-σχετιζόμενου καρκίνου σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.
- Ακριβείς συστάσεις για τον εμβολιασμό των ασθενών που θα αρχίσουν θεραπεία με Fingolimod Accord.
 - Ελέγξτε την κατάσταση των αντισωμάτων έναντι του ιού ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμευλογιάς επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους σχήματος εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς. Εάν είναι αρνητικοί, συνιστάται πλήρες σχήμα εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς και η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αναβάλλεται για 1 μήνα ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού.
- Πρέπει να γίνεται πλήρης οφθαλμολογική αξιολόγηση:
 - 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord για την έγκαιρη διάγνωση διαταραχών της όρασης οφειλόμενων σε οίδημα της ωχράς κηλίδας από το φάρμακο,
 - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fingolimod Accord σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με ιστορικό ραγοειδίτιδας.
- Το Fingolimod Accord είναι τερατογόνο. Αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (συμπεριλαμβανομένων των εφήβων θηλέων) οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και σε έγκυες γυναίκες.
 - Ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πρέπει να διασφαλίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας, και πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.
 - Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των εφήβων θηλέων, οι γονείς τους (ή νόμιμοι εκπρόσωποι) και οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερώνονται πριν την έναρξη της θεραπείας και τακτικά μετά για τους σοβαρούς κινδύνους του Fingolimod Accord για το έμβρυο, και να τους δίνεται η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς που αφορά ειδικά την εγκυμοσύνη.
 - Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια θεραπείας και επί δύο μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
 - Για όσο διάστημα λαμβάνουν θεραπεία, οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες. Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Fingolimod Accord πρέπει να διακόπτεται. Όταν διακόπτεται η θεραπεία με Fingolimod Accord λόγω εγκυμοσύνης

ή για τον προγραμματισμό εγκυμοσύνης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή επανεμφάνιση της ενεργότητας της νόσου. Θα πρέπει να δίνονται ιατρικές συμβουλές για τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο που σχετίζονται με τη θεραπεία με Fingolimod Accord και θα πρέπει να γίνονται υπερηχογραφικές εξετάσεις.

- Το Fingolimod Accord πρέπει να διακόπτεται 2 μήνες πριν τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης.
- Έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας χρήζουσας μεταμόσχευσης ήπατος και περιπτώσεις κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης. Συνεπώς, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά.
 - Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να είναι διαθέσιμα πρόσφατα (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) επίπεδα τρανσαμινασών και χολερυθρίνης.
 - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, οι ηπατικές τρανσαμινάσες και η χολερυθρίνη ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και ακολούθως περιοδικά μέχρι 2 μήνες μετά την διακοπή του Fingolimod Accord.
 - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες υπερβαίνουν το 3 πλάσιο αλλά είναι κάτω από το 5 πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης ορού, θα πρέπει να καθιερώνεται πιο συχνή παρακολούθηση η οποία περιλαμβάνει μέτρηση της χολερυθρίνης ορού και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) για να διαπιστώνεται εάν εμφανίζονται περαιτέρω αυξήσεις και προκειμένου να διακρίνεται πιθανή εναλλακτική αιτιολογία της ηπατικής δυσλειτουργίας. Εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες είναι τουλάχιστον 5 πλάσιες του ULN ή τουλάχιστον 3 πλάσιες του ULN σχετιζόμενες με οποιαδήποτε αύξηση της χολερυθρίνης ορού, το Fingolimod Accord θα πρέπει να διακόπτεται. Η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να συνεχίζεται. Εάν τα επίπεδα ορού επανέλθουν στο φυσιολογικό (συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης κατά την οποία εντοπίζεται εναλλακτική αιτία της ηπατικής δυσλειτουργίας), το Fingolimod Accord μπορεί να ξαναρχίσει επί τη βάση μιας προσεκτικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον ασθενή.
- Πρέπει να χορηγείται η εγκεκριμένη δοσολογία των 0,5 mg άπαξ ημερησίως (ή 0,25 mg άπαξ ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 ετών και άνω με σωματικό βάρος ≤ 40 kg). Άλλα δοσολογικά σχήματα δεν έχουν εγκριθεί.
- Σε μετεγκριτικές συνθήκες, έχουν σπάνια παρατηρηθεί σοβαρές υποτροπές της νόσου σε κάποιους ασθενείς που σταματούν το Fingolimod Accord. Η πιθανότητα επανεμφάνισης εξαιρετικά υψηλής ενεργότητας της νόσου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.
- Περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κατάστασης (status epilepticus), έχουν αναφερθεί. Οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για επιληπτικές κρίσεις και ειδικά σε εκείνους τους ασθενείς με υποκείμενες παθήσεις ή με προϋπάρχον ιστορικό ή με οικογενειακό ιστορικό επιληψίας.
- Οι ιατροί θα πρέπει να επαναξιολογούν ετησίως σε κάθε ασθενή το όφελος της θεραπείας με Fingolimod Accord έναντι του κινδύνου, ειδικά στους παιδιατρικούς ασθενείς.
- Οι ιατροί θα πρέπει να προμηθεύουν τους ασθενείς/γονείς/φροντιστές με τον οδηγό ασθενή/γονέων/φροντιστή και με την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς που αφορά ειδικά την εγκυμοσύνη.

Το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι παρόμοιο με αυτό στους ενήλικες και συνεπώς οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις των ενηλίκων εφαρμόζονται και στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Ειδικά για τους παιδιατρικούς ασθενείς, οι γιατροί θα πρέπει επίσης:

- ο Να υπολογίζουν το στάδιο Tanner και να μετρούν το ύψος και το βάρος ως μέρος της καθιερωμένης παρακολούθησης,
- ο Να διεξάγουν καρδιαγγειακή παρακολούθηση,
- ο Να λαμβάνουν προφυλάξεις κατά την χορήγηση της πρώτης δόσης / όταν οι ασθενείς μεταβαίνουν από τα 0,25 στα 0,5 mg ημερησίως, λόγω της πιθανής βραδυαρρυθμίας,
- ο Να παρακολουθούν τον ασθενή για σημεία και συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους,
- ο Να τονίζεται στους ασθενείς η συμμόρφωση στη θεραπεία και η λανθασμένη χρήση της θεραπείας, ειδικά σχετικά με την διακοπή της θεραπείας και τη σημασία να επαναληφθεί η καρδιαγγειακή παρακολούθηση,
- ο Να δίνεται έμφαση στις ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις του Fingolimod Accord,
- ο Να εξετάζεται το ενδεχόμενο πλήρους προγράμματος εμβολιασμού πριν από την έναρξη του Fingolimod Accord,
- ο Να δίνονται οδηγίες για παρακολούθηση επιληπτικής κρίσης.

Οδηγός Ασθενή / Γονέα / Φροντιστή

Ο οδηγός ασθενή/γονέα/φροντιστή θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Τι είναι το Fingolimod Accord και πώς δρα,
- Τι είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας,
- Οι ασθενείς πρέπει να διαβάζουν διεξοδικά το φύλλο οδηγιών πριν την έναρξη της θεραπείας και πρέπει να το διατηρούν σε περίπτωση που χρειάζεται να ανατρέξουν σε αυτό ξανά κατά τη διάρκεια της θεραπείας,
- Σημασία της αναφοράς των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να κάνουν ένα αρχικό ΗΚΓ και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν λάβουν την πρώτη δόση του Fingolimod Accord,
- Θα πρέπει να παρακολουθείται ο καρδιακός ρυθμός για 6 ή περισσότερες ώρες μετά την πρώτη δόση του Fingolimod Accord, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των παλμών και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Οι ασθενείς πιθανόν να παρακολουθηθούν με συνεχές ΗΚΓ κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ωρών. Θα πρέπει επίσης να γίνεται ένα ΗΚΓ στις 6 ώρες και, σε ορισμένες περιπτώσεις, η παρακολούθηση μπορεί να περιλαμβάνει ολονύκτια παραμονή,
- Οι ασθενείς θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τον ιατρό τους σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας δεδομένου ότι η παρακολούθηση της πρώτης δόσης μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί, ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και τον χρόνο από την έναρξη της θεραπείας του Fingolimod Accord,
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως συμπτώματα ενδεικτικά χαμηλού καρδιακού ρυθμού (όπως ζάλη, ίλιγγο, ναυτία ή αίσθημα παλμών) μετά την πρώτη δόση του Fingolimod Accord,
- Το Fingolimod Accord δεν συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό και πρέπει να ενημερώνουν κάθε ιατρό που επισκέπτονται ότι βρίσκονται υπό αγωγή με Fingolimod Accord.
- Τα σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, τα οποία θα πρέπει να αναφέρονται αμέσως στον θεράποντα ιατρό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fingolimod Accord και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη διακοπή της, συμπεριλαμβανομένων των εξής:
 - ο Πονοκέφαλος συνοδευόμενος από δυσκαμψία στον αυχένα, ευαισθησία στο φως, πυρετός, συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης, ναυτία, εξάνθημα, έρπητας ζωστήρας ή/και σύγχυση ή επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί) (μπορεί να είναι συμπτώματα μηνιγγίτιδας ή/και εγκεφαλίτιδας προκαλούμενης είτε από μυκητιασική είτε από ιογενή λοίμωξη),
 - ο Συμπτώματα όπως αδυναμία, μεταβολές στην όραση ή νέα/επιδεινωθέντα συμπτώματα ΣΚΠ (μπορεί να είναι συμπτώματα προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας [PML]).

- Η ανάγκη να διεξαχθεί έλεγχος για ανίχνευση καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του Pap test, και εμβολιασμός έναντι του HPV-σχετιζόμενου καρκίνου, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική θα αξιολογηθεί από τον θεράποντα ιατρό,
- Θα πρέπει να αναφέρονται άμεσα στον θεράποντα οποιαδήποτε συμπτώματα οπτικής διαταραχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fingolimod Accord και έως δύο μήνες μετά το τέλος της.
- Το Fingolimod Accord είναι τερατογόνο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των εφήβων θηλέων, θα πρέπει:
 - Να ενημερώνονται πριν την έναρξη της θεραπείας και τακτικά μετά από τον ιατρό τους σχετικά με τους σοβαρούς κινδύνους του Fingolimod Accord για το έμβρυο, και σχετικά με την αντένδειξη σε έγκυες γυναίκες και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, και να τους δίνεται η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς που αφορά ειδικά την εγκυμοσύνη,
 - Να έχουν ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσουν το Fingolimod Accord,
 - Να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fingolimod Accord και τουλάχιστον δύο μήνες μετά τη διακοπή της.
 - Να αναφέρουν αμέσως στον θεράποντα κάθε (εκούσια ή ακούσια) εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fingolimod Accord και για έως δύο μήνες μετά τη διακοπή της.
- Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας με Fingolimod Accord και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα, διαστήματα, μέχρι 2 μήνες μετά τη διακοπή του Fingolimod Accord. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τον γιατρό τους σε περίπτωση που παρατηρήσουν κιτρίνισμα του δέρματός τους ή του λευκού των ματιών τους, ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα, πόνο στην δεξιά πλευρά της περιοχής της κοιλιάς, κόπωση, αίσθημα λιγότερης πείνας απ' ότι συνήθως ή ανεξήγητη ναυτία και έμετο καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία ηπατικής βλάβης.
- Καρκίνοι του δέρματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπό θεραπεία με Fingolimod Accord. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον ιατρό σας σε περίπτωση που παρατηρηθούν δερματικά οζίδια (π.χ. γυαλιστερά, μαργαριταροειδή οζίδια) κηλίδες ή ανοιχτές πληγές που δεν επουλώνονται εντός εβδομάδων. Τα συμπτώματα του καρκίνου του δέρματος μπορεί να περιλαμβάνουν ακανόνιστη αύξηση ή αλλαγές του δερματικού ιστού [π.χ. ασυνήθιστες ελιές (σπίλοι)] με αλλαγή στο χρώμα, το σχήμα ή το μέγεθος με την πάροδο του χρόνου,
- Μπορεί να εμφανιστεί επιληπτική κρίση. Ο ιατρός θα πρέπει να ενημερώνεται για προϋπάρχον ιστορικό ή οικογενειακό ιστορικό επιληψίας,
- Η διακοπή της θεραπείας με Fingolimod Accord μπορεί να οδηγήσει σε επαναφορά της ενεργότητας της νόσου. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίσει εάν και πώς ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθηθεί μετά τη διακοπή του Fingolimod Accord.

Ειδικά για Παιδιατρικούς ασθενείς:

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

- Οι ιατροί θα πρέπει να υπολογίζουν το στάδιο Tanner και να μετρούν το ύψος και το βάρος σύμφωνα με τα καθιερωμένα πρότυπα περίθαλψης,
- Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις κατά την χορήγηση της πρώτης δόσης του Fingolimod Accord και όταν οι ασθενείς μεταβαίνουν από τα 0,25 στα 0,5 mg ημερησίως,
- Κατάθλιψη και άγχος είναι γνωστό ότι παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό της σκλήρυνσης κατά πλάκας και έχουν επίσης αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με Fingolimod Accord,
- Οδηγίες για καρδιακή παρακολούθηση,
- Οι ασθενείς θα πρέπει να διασφαλίζουν συμμόρφωση στη θεραπεία και να αποφεύγουν την λανθασμένη χρήση του φαρμάκου, ειδικά τη διακοπή της θεραπείας, και να επαναλαμβάνουν την καρδιακή παρακολούθηση,
- Σημεία και συμπτώματα λοίμωξης,
- Οδηγίες παρακολούθησης επιληπτικής κρίσης.

Κάρτα υπενθύμισης ασθενούς που αφορά ειδικά την εγκυμοσύνη

Η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς που αφορά ειδικά την εγκυμοσύνη θα περιλαμβάνει τα παρακάτω κύρια μηνύματα:

- Το Fingolimod Accord αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Οι γιατροί θα παρέχουν συμβουλές πριν την έναρξη της θεραπείας και τακτικά μετά από αυτή σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης του Fingolimod Accord και τις απαιτούμενες ενέργειες για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου.
- Οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για όσο διάστημα λαμβάνουν Fingolimod Accord.
- Πρέπει να γίνεται ένα τεστ εγκυμοσύνης και το αρνητικό αποτέλεσμα να επιβεβαιώνεται από τον ιατρό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.
- Οι ασθενείς θα ενημερώνονται από τον ιατρό τους για την ανάγκη αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί 2 μήνες μετά τη διακοπή της.
- Οι ιατροί θα παρέχουν καθοδήγηση σε περίπτωση εγκυμοσύνης και αξιολόγηση σχετικά με το αποτέλεσμα οποιασδήποτε εγκυμοσύνης.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες. Εάν κάποια γυναίκα μείνει έγκυος ή επιθυμεί να μείνει έγκυος, το Fingolimod Accord πρέπει να διακόπτεται.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν άμεσα τον ιατρό τους εάν εμφανίσουν επιδείνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας μετά τη διακοπή της θεραπείας με Fingolimod Accord.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fingolimod Accord 0,5 mg σκληρά καψάκια
φινγκολιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 σκληρά καψάκια
28 σκληρά καψάκια
98 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Κάθε καψάκιο να καταπίνεται ολόκληρο

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fingolimod Accord 0,5 mg καψάκια
φινγκολιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS)
ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΔΟΣΕΩΝ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fingolimod Accord 0,5 mg σκληρά καψάκια
φινγκολιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 x 1 σκληρό καψάκιο.
28 x 1 σκληρό καψάκιο.
98 x 1 σκληρό καψάκιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Κάθε καψάκιο να καταπίνεται ολόκληρο.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Fingolimod Accord 0,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΔΟΣΕΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fingolimod Accord 0,5 mg καψάκια
φινγκολιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Fingolimod Accord 0,5 mg σκληρά καψάκια φινγκολιμόδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Fingolimod Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Fingolimod Accord
3. Πώς να πάρετε το Fingolimod Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Fingolimod Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Fingolimod Accord και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Fingolimod Accord

Η δραστική ουσία του Fingolimod Accord είναι η φινγκολιμόδη.

Ποια είναι η χρήση του Fingolimod Accord

Το Fingolimod Accord χορηγείται σε ενήλικους και σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10 ετών και άνω) για την θεραπεία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ), πιο συγκεκριμένα σε:

- Ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί παρά τη θεραπεία με μια αγωγή της ΣΚΠ.
- ή
- Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή ΣΚΠ.

Με το Fingolimod Accord δεν επιτυγχάνεται ίαση της ΣΚΠ, όμως το Fingolimod Accord συμβάλλει στη μείωση του αριθμού των υποτροπών και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της αναπηρίας που προκαλεί η ΣΚΠ.

Τι είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας

Η ΣΚΠ είναι μια μακροχρόνια κατάσταση που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), που αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Στην ΣΚΠ η φλεγμονή καταστρέφει το προστατευτικό κάλυμμα (που ονομάζεται μυελίνη) γύρω από τα νεύρα στο ΚΝΣ και διακόπτει τη σωστή λειτουργία των νεύρων. Αυτό ονομάζεται απομυελίνωση.

Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες περιόδους συμπτωμάτων από το νευρικό σύστημα (υποτροπές) που προκαλούνται από την φλεγμονή στο ΚΝΣ. Τα συμπτώματα διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή αλλά κατά κανόνα περιλαμβάνουν δυσκολίες στη βάδιση, μούδιασμα, προβλήματα όρασης ή διαταραχή της ισορροπίας. Τα συμπτώματα μιας υποτροπής μπορεί να εξαφανιστούν εντελώς όταν παρέλθει η υποτροπή, όμως κάποια προβλήματα μπορεί να παραμείνουν.

Πώς δρα το Fingolimod Accord

Το Fingolimod Accord συντελεί στην προστασία από τις επιθέσεις του ανοσοποιητικού συστήματος κατά του ΚΝΣ μειώνοντας την ικανότητα ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (των λεμφοκυττάρων) να μετακινούνται ελεύθερα μέσα στον οργανισμό και σταματώντας την πορεία τους προς τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Έτσι περιορίζεται η φθορά των νευρών που προκαλεί η ΣΚΠ. Το Fingolimod Accord επίσης μειώνει κάποιες από τις ανοσολογικές αντιδράσεις του οργανισμού σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Fingolimod Accord

Μην πάρετε το Fingolimod Accord

- εάν έχετε **μειωμένη ανοσολογική απάντηση** (οφειλόμενη σε κάποιο σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας, κάποια νόσο ή σε φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα).
- εάν έχετε **σοβαρή ενεργό λοίμωξη ή ενεργό χρόνια λοίμωξη** όπως ηπατίτιδα ή φυματίωση.
- εάν έχετε **ενεργό καρκίνο**.
- εάν έχετε **σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ**.
- εάν, τους τελευταίους 6 μήνες, είχατε **καρδιακή προσβολή, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο ή ενδεικτικά συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου, ή ορισμένα είδη καρδιακής ανεπάρκειας**.
- εάν έχετε κάποια είδη **ακανόνιστου ή μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού** (αρρυθμία), συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς των οποίων το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) δείχνει παράταση του διαστήματος QT πριν από την έναρξη του Fingolimod Accord.
- εάν **παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα αγωγή για διαταραχές του καρδιακού ρυθμού** όπως κινιδίνη, δισοπυραμίδη, αμιοδαρόνη ή σοταλόλη.
- Εάν είστε **έγκυος ή είστε μία γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη**.
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη φινγκολιμόδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν ισχύει κάτι τέτοιο για εσάς ή δεν είστε βέβαιοι, **συζητήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Fingolimod Accord**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Fingolimod Accord:

- εάν έχετε **σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα κατά τη διάρκεια του ύπνου (σοβαρή υπνική άπνοια)**.
- εάν σας έχουν αναφέρει ότι το **ηλεκτροκαρδιογράφημά σας είναι παθολογικό**.
- εάν έχετε **συμπτώματα αργού καρδιακού ρυθμού (π.χ. ζάλη, ναυτία ή αίσθημα παλμών)**.
- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα **φάρμακα που επιβραδύνουν τον καρδιακό σας ρυθμό** (όπως β-αναστολείς, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή ιβαμπραδίνη, διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη).
- εάν έχετε **ιστορικό αιφνίδιας απώλειας συνείδησης ή λιποθυμίας (συγκοπή)**.
- εάν σκοπεύετε να **εμβολιαστείτε**.
- εάν δεν περάσατε ποτέ **ανεμοβλογιά**.
- εάν έχετε ή είχατε **διαταραχές της όρασης** ή άλλα σημεία οιδήματος στην περιοχή κεντρικής όρασης (ωχρά κηλίδα) στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού (μια κατάσταση γνωστή ως οίδημα της ωχράς κηλίδας, βλ. παρακάτω), φλεγμονή ή λοίμωξη του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα) ή εάν έχετε **διαβήτη** (ο οποίος μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην όραση).
- εάν έχετε **ηπατικά προβλήματα**.
- εάν έχετε **υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί με φαρμακευτική αγωγή**.
- Εάν έχετε **σοβαρά προβλήματα στους πνεύμονες** ή βήχα του καπνιστή.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή δεν είστε βέβαιοι, **συζητήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Fingolimod Accord**.

Βραδύς καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία) και ακανόνιστοι παλμοί

Το Fingolimod Accord προκαλεί επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού κατά την έναρξη της θεραπείας ή μετά τη λήψη της πρώτης δόσης των 0,5 mg όταν αλλάξετε ημερήσια δόση από 0,25 mg σε 0,5 mg.

Ως εκ τούτου, μπορεί να νιώσετε ζάλη ή κόπωση ή να έχετε αίσθημα παλμών ή μπορεί να μειωθεί η αρτηριακή σας πίεση. **Εάν αυτές οι επιδράσεις είναι σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό σας, διότι μπορεί να χρειαστείτε αμέσως θεραπεία.** Το Fingolimod Accord μπορεί ακόμη να προκαλέσει ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς, ειδικά μετά την πρώτη δόση. Οι ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί συνήθως επανέρχονται στο φυσιολογικό σε λιγότερο από μία ημέρα. Ο βραδύς καρδιακός ρυθμός συνήθως επανέρχεται στο φυσιολογικό μέσα σε ένα μήνα. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής, συνήθως δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό.

Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να παραμείνετε σε κατάλληλα εξοπλισμένο ιατρείο ή κλινική για τουλάχιστον 6 ώρες, κάνοντας μέτρηση σφυγμών και αρτηριακής πίεσης ανά ώρα, μετά τη λήψη της πρώτης δόσης του Fingolimod Accord ή μετά την πρώτη χορήγηση της δόσης των 0,5 mg κατά την αλλαγή από την ημερήσια δόση των 0,25 mg, ώστε να μπορούν να ληφθούν κατάλληλα μέτρα σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες εμφανίζονται κατά την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να κάνετε ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Fingolimod Accord και μετά την βωρη περίοδο παρακολούθησης. Ο γιατρός σας πιθανόν να παρακολουθεί συνεχώς το ηλεκτροκαρδιογράφημά σας στη διάρκεια αυτού του διαστήματος. Αν μετά από την βωρη περίοδο έχετε πολύ βραδύ ή μειούμενο καρδιακό ρυθμό ή αν το ηλεκτροκαρδιογράφημά σας είναι παθολογικό, μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθηθείτε για μεγαλύτερο διάστημα (τουλάχιστον 2 επιπλέον ώρες και πιθανώς κατά τη διάρκεια της νύχτας), μέχρις ότου αυτά υποχωρήσουν. Το ίδιο μπορεί να ισχύει και στην περίπτωση που ξαναρχίζετε το Fingolimod Accord μετά από προσωρινή διακοπή της θεραπείας, ανάλογα με το πόσο μεγάλο ήταν το διάστημα της διακοπής της και πόσο μεγάλο ήταν το διάστημα της θεραπείας με Fingolimod Accord πριν από τη διακοπή.

Εάν έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης ακανόνιστων ή μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών, αν το ηλεκτροκαρδιογράφημά σας είναι παθολογικό ή αν έχετε καρδιακή νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια, το Fingolimod Accord μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς.

Αν έχετε ιστορικό αιφνίδιας απώλειας συνείδησης ή μειωμένο καρδιακό ρυθμό, το Fingolimod Accord μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς. Θα σας εξετάσει καρδιολόγος προκειμένου να δώσει οδηγίες για το πώς θα πρέπει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με Fingolimod Accord, και για την παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Εάν λαμβάνετε φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν μείωση του καρδιακού σας ρυθμού, το Fingolimod Accord μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς. Θα σας εξετάσει καρδιολόγος, ο οποίος θα διαπιστώσει αν μπορείτε να αλλάξετε σε εναλλακτικά φάρμακα, τα οποία δεν μειώνουν τον καρδιακό σας ρυθμό, ώστε να επιτραπεί η θεραπεία με Fingolimod Accord. Εάν η αλλαγή αυτή δεν είναι δυνατή, ο καρδιολόγος θα δώσει οδηγίες για το πώς θα πρέπει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με Fingolimod Accord, και για την παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Εάν δεν περάσατε ποτέ ανεμοβλογιά

Εάν δεν περάσατε ποτέ ανεμοβλογιά, ο γιατρός σας θα θελήσει να ελέγξει την ανοσία σας έναντι του ιού που την προκαλεί (ιός ανεμοβλογιάς/ζωστήρα). Εάν δεν προστατεύεστε από τον ιό, μπορεί να χρειαστείτε εμβολιασμό πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Fingolimod Accord. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας θα καθυστερήσει την έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord μέχρι ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση ενός πλήρους σχήματος εμβολιασμού.

Λοιμώξεις

Το Fingolimod Accord μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (ιδιαίτερα τον αριθμό των λεμφοκυττάρων). Τα λευκά αιμοσφαίρια καταπολεμούν τις λοιμώξεις. Για όσο διάστημα λαμβάνετε Fingolimod Accord (και έως 2 μήνες μετά τη διακοπή του), μπορεί να εμφανίζετε πιο εύκολα λοιμώξεις. Οποιαδήποτε λοίμωξη που ήδη έχετε, μπορεί να επιδεινωθεί. Οι λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Εάν νομίζετε ότι έχετε λοίμωξη, έχετε πυρετό, αισθάνεστε σαν να έχετε γρίπη, έχετε έρπητα ζωστήρα ή έχετε πονοκέφαλο συνοδευόμενο από δυσκαμψία στον αυχένα, ευαισθησία στο φως ναυτία, εξάνθημα και/ή σύγχυση σπασμούς (επιληπτικές κρίσεις) (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μηνιγγίτιδας ή/και εγκεφαλίτιδας προκαλούμενης από μυκητιασική ή ερπητική ιογενή λοίμωξη), επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, διότι ενδέχεται να είναι σοβαρή και απειλητική για τη ζωή. Εάν πιστεύετε ότι η ΣΚΠ σας επιδεινώνεται (π.χ. αδυναμία ή μεταβολές

στην όραση) ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως, διότι αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σπάνιας διαταραχής του εγκεφάλου που προκαλείται από μια λοίμωξη και ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Η PML είναι μια σοβαρή πάθηση που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο. Ο γιατρός σας πιθανώς να ζητήσει να υποβληθείτε σε μαγνητική τομογραφία για να αξιολογήσει αυτήν την κατάσταση και θα αποφασίσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Fingolimod Accord.

Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος, δυσπλασία, κονδυλώματα και καρκίνος σχετιζόμενος με τον HPV έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Fingolimod Accord. Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν χρειάζεται να κάνετε εμβόλιο κατά του HPV πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Εάν είστε γυναίκα, ο γιατρός σας θα συστήσει επίσης έλεγχο για HPV.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Πριν ξεκινήσετε το Fingolimod Accord, εάν έχετε ή είχατε διαταραχές της όρασης ή άλλα σημεία οιδήματος στην περιοχή κεντρικής όρασης (ωχρά κηλίδα) στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού, φλεγμονή ή λοίμωξη του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα) ή διαβήτη, ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να υποβληθείτε σε οφθαλμολογικό έλεγχο.

Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να υποβληθείτε σε οφθαλμολογικό έλεγχο 3 έως 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με Fingolimod Accord.

Η ωχρά κηλίδα είναι μια μικρή περιοχή του κερατοειδούς στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού η οποία σας δίνει τη δυνατότητα να βλέπετε σχήματα, χρώματα και λεπτομέρειες καθαρά και ευκρινώς. Το Fingolimod Accord μπορεί να προκαλέσει εξοίδηση στην ωχρά κηλίδα, μια κατάσταση γνωστή ως οίδημα της ωχράς κηλίδας. Το οίδημα συνήθως εμφανίζεται τους 4 πρώτους μήνες της θεραπείας με Fingolimod Accord.

Η πιθανότητα ανάπτυξης οιδήματος της ωχράς κηλίδας είναι μεγαλύτερη εάν έχετε **διαβήτη** ή εάν είχατε φλεγμονή του οφθαλμού που ονομάζεται ραγοειδίτιδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τακτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις προκειμένου να διαγνωσθεί το οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Εάν είχατε στο παρελθόν οίδημα της ωχράς κηλίδας, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε την θεραπεία με Fingolimod Accord.

Το οίδημα της ωχράς κηλίδας μπορεί να προκαλέσει ίδια με κάποια από τα συμπτώματα όρασης μιας υποτροπής της ΣΚΠ (οπτική νευρίτιδα). Στην αρχή μπορεί να μην υπάρχουν καθόλου συμπτώματα. Βεβαιωθείτε ότι ενημερώνετε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε αλλαγές στην όρασή σας. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να υποβληθείτε σε οφθαλμολογικό έλεγχο, ειδικά εάν:

- το κέντρο της όρασής σας θαμπώνει ή έχει σκιές,
- αναπτύσσετε τυφλό σημείο στο κέντρο της όρασής σας,
- έχετε προβλήματα στο να διακρίνετε χρώματα ή μικρές λεπτομέρειες.

Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα, δεν πρέπει να πάρετε Fingolimod Accord. Το Fingolimod Accord μπορεί να επηρεάσει την ηπατική σας λειτουργία. Πιθανόν να μην παρατηρήσετε κανένα σύμπτωμα, αλλά εάν παρατηρήσετε κίτρινη χροιά στο δέρμα ή στο λευκό των ματιών σας, ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα (καφέ χρώματος), πόνο στην δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου (κοιλιά), κόπωση, αν αισθάνεστε λιγότερο πεινασμένος/η απ' ό,τι συνήθως ή ανεξήγητη ναυτία και έμετο, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα μετά την έναρξη του Fingolimod Accord, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία ο γιατρός σας θα ζητήσει αιματολογικές εξετάσεις, για να παρακολουθήσει την ηπατική λειτουργία. Εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεών σας υποδεικνύουν

κάποιο πρόβλημα στο ήπαρ πιθανόν να χρειαστεί να διακόψετε τη θεραπεία με Fingolimod Accord.

Υψηλή αρτηριακή πίεση

Επειδή το Fingolimod Accord επιφέρει μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ο γιατρός σας πιθανόν να θελήσει να ελέγχει τακτικά την αρτηριακή σας πίεση.

Προβλήματα των πνευμόνων

Το Fingolimod Accord επηρεάζει σε μικρό βαθμό την πνευμονική λειτουργία. Ασθενείς με σοβαρές πνευμονικές παθήσεις ή με βήχα του καπνιστή ενδέχεται να έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εξέταση αίματος

Η επιθυμητή δράση της θεραπείας με Fingolimod Accord είναι η μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας. Συνήθως αυτός επανέρχεται στο φυσιολογικό μέσα σε 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εάν χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος, ενημερώστε τον γιατρό ότι παίρνετε Fingolimod Accord. Διαφορετικά, μπορεί να μην είναι δυνατόν να κατανοήσει ο γιατρός τα αποτελέσματα των εξετάσεων και για ορισμένους τύπους αιματολογικών εξετάσεων, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί περισσότερο αίμα από ό,τι συνήθως.

Πριν αρχίσετε το Fingolimod Accord, ο γιατρός σας θα επιβεβαιώσει ότι έχετε αρκετά λευκά αιμοσφαίρια στο αίμα και πιθανόν να θέλει να επαναλαμβάνει τον έλεγχο τακτικά. Σε περίπτωση που δεν έχετε αρκετά λευκά αιμοσφαίρια, πιθανόν να πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Fingolimod Accord.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Μια κατάσταση που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς με ΣΚΠ που λαμβάνουν θεραπεία με Fingolimod Accord. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αιφνίδια έναρξη σοβαρού πονοκεφάλου, σύγχυση, κρίσεις επιληψίας και διαταραχές της όρασης. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Fingolimod Accord, διότι ενδέχεται να είναι σοβαρό.

Καρκίνος

Καρκίνοι του δέρματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΚΠ υπό θεραπεία με Fingolimod Accord. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως, εάν τυχόν παρατηρήσετε οζίδια στο δέρμα (π.χ. γυαλιστερά, μαργαριταροειδή οζίδια), κηλίδες ή ανοιχτές πληγές που δεν επουλώνονται εντός εβδομάδων. Τα συμπτώματα του καρκίνου του δέρματος μπορεί να περιλαμβάνουν ακανόνιστη αύξηση ή αλλαγές του δερματικού ιστού (π.χ. ασυνήθιστες ελιές (σπίλοι)) με αλλαγή στο χρώμα, το σχήμα ή το μέγεθος με την πάροδο του χρόνου. Προτού ξεκινήσετε το Fingolimod Accord, απαιτείται δερματολογική εξέταση για να διαπιστωθεί εάν τυχόν έχετε οζίδια στο δέρμα. Ο γιατρός σας θα κάνει επίσης τακτικές δερματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Fingolimod Accord. Εάν εμφανισθούν προβλήματα στο δέρμα σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας παραπέμψει σε δερματολόγο, ο οποίος μετά την εξέταση μπορεί να αποφασίσει ότι είναι σημαντικό για σας να σας εξετάζει τακτικά.

Σε ασθενείς με ΣΚΠ που λάμβαναν θεραπεία με Fingolimod Accord έχει αναφερθεί ένας τύπος καρκίνου του λεμφικού συστήματος (λέμφωμα).

Έκθεση στον ήλιο και προστασία από τον ήλιο

Η φινγκολιμόδη εξασθενίζει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνων, ιδιαίτερα των καρκίνων του δέρματος. Θα πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στον ήλιο και στις ακτίνες UV ως εξής:

- φορώντας κατάλληλα προστατευτικά ρούχα.
- βάζοντας τακτικά αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας κατά της υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας.

Ασυνήθιστες εγκεφαλικές βλάβες που σχετίζονται με υποτροπή της ΣΚΠ

Σπάνιες περιπτώσεις ασυνήθιστα μεγάλων εγκεφαλικών βλαβών που σχετίζονται με υποτροπή της ΣΚΠ έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Fingolimod Accord. Σε περίπτωση σοβαρής υποτροπής, ο γιατρός σας πιθανώς να ζητήσει να υποβληθείτε σε μαγνητική τομογραφία για να αξιολογήσει την κατάσταση και θα αποφασίσει εάν χρειάζεται να σταματήσετε να παίρνετε το Fingolimod Accord.

Αλλαγή από άλλες θεραπείες σε Fingolimod Accord

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει κατευθείαν τη θεραπεία σας από βήτα-ιντερφερόνη, οξική γλατιραμέρη ή φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε Fingolimod Accord αν δεν υπάρχουν ενδείξεις διαταραχών από την προηγούμενη θεραπεία σας. Ο γιατρός σας πιθανόν να κάνει αιματολογικές εξετάσεις προκειμένου να αποκλείσει τέτοιες διαταραχές. Μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης πιθανόν να πρέπει να περιμένετε 2-3 μήνες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Fingolimod Accord. Για να αλλάξετε από τεριφλουνομίδη, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλευσει να περιμένετε για ορισμένο χρονικό διάστημα ή να υποβληθείτε σε διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής. Εάν ακολουθούσατε θεραπεία με αλεμουζουμάμπη, απαιτείται μια πλήρης αξιολόγηση και συζήτηση με τον γιατρό σας για να αποφασισθεί εάν το Fingolimod Accord είναι κατάλληλο για εσάς.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το Fingolimod Accord μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Fingolimod Accord ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τον κίνδυνο και θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης προκειμένου να βεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος. Ο γιατρός σας θα σας δώσει μία κάρτα η οποία εξηγεί γιατί δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Fingolimod Accord. Επίσης εξηγεί τι πρέπει να κάνετε για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Fingolimod Accord. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).

Επιδείνωση της ΣΚΠ μετά τη διακοπή της θεραπείας με Fingolimod Accord

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Fingolimod Accord και μην αλλάξετε τη δόση σας χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι η ΣΚΠ σας χειροτερεύει μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Fingolimod Accord. Αυτό θα μπορούσε να είναι σοβαρό (βλ. «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Fingolimod Accord» στην παράγραφο 3, και επίσης την παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ηλικιωμένοι

Η εμπειρία με Fingolimod Accord σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65) είναι περιορισμένη. Μιλήστε στον γιατρό σας εάν έχετε τυχόν ενδοιασμούς.

Παιδιά και έφηβοι

Το Fingolimod Accord δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΣΚΠ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που αναφέρονται παραπάνω ισχύουν επίσης για τα παιδιά και τους εφήβους. Οι παρακάτω πληροφορίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τα παιδιά και τους εφήβους και τους φροντιστές τους:

- Πριν αρχίσετε το Fingolimod Accord, ο γιατρός σας θα ελέγξει την κατάσταση του εβουλιτισμού σας. Εάν δεν έχετε κάνει κάποια εμβόλια, μπορεί να χρειαστεί να τα κάνετε προτού μπορέσετε να ξεκινήσετε το Fingolimod Accord.
- Την πρώτη φορά που θα πάρετε το Fingolimod Accord, ή όταν θα αλλάξετε την ημερήσια δόση από 0,25 mg σε 0,5 mg, ο γιατρός σας θα παρακολουθήσει τον καρδιακό σας ρυθμό και τους καρδιακούς παλμούς σας (βλ. «Βραδύς καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία) και ακανόνιστοι παλμοί» παραπάνω).

- Εάν εμφανίσετε σπασμούς ή κρίσεις πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fingolimod Accord, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Εάν πάσχετε από κατάθλιψη ή άγχος ή εάν παρουσιάσετε κατάθλιψη ή άγχος κατά τη διάρκεια της αγωγής με Fingolimod Accord, ενημερώστε τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε στενή παρακολούθηση.

Άλλα φάρμακα και Fingolimod Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- **Φάρμακα που καταστέλλουν ή τροποποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα,** συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΣΚΠ, όπως η ιντερφερόνη βήτα, η οξική γλατιραμέρη, η ναταλιζουμάμπη, η μιτοξανδρόνη, η τεριφλουνομίδη, ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς ή η αλεμτουζουμάμπη. Δεν πρέπει να λαμβάνετε Fingolimod Accord μαζί με τέτοια φάρμακα διότι αυτό μπορεί να ενισχύσει την επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. επίσης «Μην πάρετε το Fingolimod Accord»).
- **Κορτικοστεροειδή,** λόγω πιθανής πρόσθετης επίδρασης στο ανοσοποιητικό σύστημα.
- **Εμβόλια.** Εάν πρέπει να κάνετε κάποιο εμβόλιο, συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fingolimod Accord και για διάστημα έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της, δεν πρέπει να κάνετε ορισμένους τύπους εμβολίων (εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς), καθώς θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν τη λοίμωξη που θα έπρεπε να προλάβουν. Άλλα εμβόλια μπορεί να μη δρουν τόσο καλά όσο συνήθως εάν χορηγηθούν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.
- **Φάρμακα που επιβραδύνουν τους καρδιακούς παλμούς** (για παράδειγμα β-αναστολείς, όπως η ατενολόλη). Η χρήση του Fingolimod Accord μαζί με τέτοια φάρμακα μπορεί να ενισχύσει την επίδραση στους καρδιακούς παλμούς τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη του Fingolimod Accord.
- **Φάρμακα για ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς,** όπως κινιδίνη, δισοπυραμίδη, αμιοδαρόνη ή σοταλόλη. Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Fingolimod Accord εάν παίρνετε ένα τέτοιο φάρμακο, επειδή μπορεί να επιδεινώσει τους ακανόνιστους παλμούς (βλ. επίσης «Μην πάρετε το Fingolimod Accord»).
- **Άλλα φάρμακα:**
 - ο αναστολείς πρωτεάσης, φάρμακα κατά των λοιμώξεων όπως κετοκοναζόλη, αζόλες αντιμυκητιασικά, κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη.
 - ο καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, εφαιβιρένζη ή υπερικό (πιθανός κίνδυνος μειωμένης αποτελεσματικότητας του Fingolimod Accord).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Μη χρησιμοποιείτε το Fingolimod Accord κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη. Εάν το Fingolimod Accord χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει κίνδυνος βλάβης στο αγέννητο μωρό. Η συχνότητα συγγενών διαμαρτιών η οποία παρατηρήθηκε σε μωρά που εκτέθηκαν στο Fingolimod Accord κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περίπου διπλάσια από τη συχνότητα που παρατηρήθηκε στον γενικό πληθυσμό (όπου η συχνότητα συγγενών διαμαρτιών είναι περίπου 23%). Οι συχνότερα αναφερόμενες διαμαρτίες περιελάμβαναν καρδιακές, νεφρικές και μυοσκελετικές διαμαρτίες.

Συνεπώς, εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία:

- πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Fingolimod Accord ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τον κίνδυνο που διατρέχει ένα αγέννητο μωρό και θα σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης για να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος,

και,

- πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη για όσο διάστημα λαμβάνετε Fingolimod Accord και για δύο μήνες μετά τη διακοπή του για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος. Μιλήστε με τον γιατρό σας για τις αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης.

Ο γιατρός σας θα σας δώσει μία κάρτα που εξηγεί γιατί δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Fingolimod Accord.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Fingolimod Accord, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας (βλ. «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Fingolimod Accord» στην παράγραφο 3 και επίσης την παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Θα πραγματοποιηθεί εξειδικευμένη προγεννητική παρακολούθηση.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε όταν παίρνετε το Fingolimod Accord. Το Fingolimod Accord μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και υπάρχει κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών για το μωρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ο γιατρός σας θα σας πει εάν η ασθένειά σας σας επιτρέπει να οδηγείτε οχήματα, συμπεριλαμβανομένου του ποδηλάτου, και να χειρίζεστε μηχανήματα με ασφάλεια. Το Fingolimod Accord δεν αναμένεται να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

Ωστόσο, κατά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να παραμείνετε σε κατάλληλα εξοπλισμένο ιατρείο ή κλινική για 6 ώρες μετά τη λήψη της πρώτης δόσης του Fingolimod Accord. Η ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα μπορεί να επηρεαστεί στη διάρκεια και πιθανώς μετά από αυτό το χρονικό διάστημα.

3. Πώς να πάρετε το Fingolimod Accord

Η θεραπεία με Fingolimod Accord θα επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ενήλικες:

Η δόση είναι ένα καψάκιο 0,5 mg την ημέρα.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 ετών και άνω):

Η δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος.

- *Παιδιά και έφηβοι με σωματικό βάρος ίσο ή κάτω από 40 kg:* ένα καψάκιο 0,25 mg την ημέρα.
- *Παιδιά και έφηβοι με σωματικό βάρος άνω των 40 kg:* ένα καψάκιο 0,5 mg την ημέρα.

Τα παιδιά και οι έφηβοι που αρχίζουν με ένα καψάκιο των 0,25 mg την ημέρα και αργότερα αποκτούν σταθερό σωματικό βάρος άνω των 40 kg θα λάβουν οδηγίες από τον γιατρό τους να αλλάξουν σε ένα καψάκιο των 0,5 mg την ημέρα. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται η επανάληψη της περιόδου παρακολούθησης της πρώτης χορήγησης.

Το Fingolimod Accord είναι διαθέσιμο μόνο ως σκληρά καψάκια των 0,5 mg, τα οποία δεν είναι κατάλληλα για παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος ίσο ή μικρότερο των 40 kg. Στην περιεκτικότητα των 0,25 mg υπάρχουν διαθέσιμα άλλα φάρμακα που περιέχουν φινγκολιμόδη. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση.

Το Fingolimod Accord προορίζεται για χρήση από το στόμα.

Πάρτε το Fingolimod Accord μία φορά την ημέρα με ένα ποτήρι νερό. Τα καψάκια του Fingolimod Accord θα πρέπει να καταπίνονται πάντοτε ακέραια, χωρίς να ανοίγονται. Το Fingolimod Accord μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Η λήψη του Fingolimod Accord την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να παίρνετε το φάρμακό σας.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το διάστημα που θα πρέπει να παίρνετε το Fingolimod Accord, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Fingolimod Accord από την κανονική

Εάν πήρατε μεγαλύτερη δόση Fingolimod Accord από την κανονική, καλέστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Fingolimod Accord

Εάν παίρνετε το Fingolimod Accord για διάστημα μικρότερο από 1 μήνα και ξεχάσετε να πάρετε 1 δόση για μια ολόκληρη ημέρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε την επόμενη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθήσει την ώρα που θα πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν παίρνετε το Fingolimod Accord για τουλάχιστον 1 μήνα και ξεχάσετε να πάρετε τη θεραπεία σας για πάνω από 2 εβδομάδες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε την επόμενη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθήσει την ώρα που θα πάρετε την επόμενη δόση. Ωστόσο, εάν ξεχάσετε να πάρετε τη θεραπεία σας για διάστημα μικρότερο από 2 εβδομάδες, μπορείτε να πάρετε την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμά σας.

Ποτέ μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Fingolimod Accord

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Fingolimod Accord ή μην αλλάξετε τη δόση σας χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Το Fingolimod Accord θα παραμείνει στον οργανισμό σας έως 2 μήνες μετά τη διακοπή της λήψης του. Ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (αριθμός λεμφοκυττάρων) μπορεί επίσης να παραμείνει χαμηλός σε αυτό το διάστημα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών μπορεί ακόμη να παρατηρούνται. Μετά τη διακοπή του Fingolimod Accord μπορεί να χρειαστεί να περιμένετε 6-8 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε μια νέα θεραπεία για την ΣΚΠ.

Εάν πρέπει να ξαναρχίσετε το Fingolimod Accord μετά από διακοπή μεγαλύτερη των 2 εβδομάδων, η επίδραση στον καρδιακό ρυθμό που παρατηρείται φυσιολογικά όταν ξεκινά για πρώτη φορά η θεραπεία μπορεί να επανεμφανισθεί και θα χρειαστεί να παρακολουθηθείτε σε κατάλληλα εξοπλισμένο ιατρείο ή κλινική για την επανέναρξη της θεραπείας. Μην ξαναρχίσετε το Fingolimod Accord μετά από διακοπή του για περισσότερες από δύο εβδομάδες χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν και πώς πρέπει να σας παρακολουθήσει μετά τη διακοπή του Fingolimod Accord. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι η ΣΚΠ σας χειροτερεύει μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Fingolimod Accord. Αυτό θα μπορούσε να είναι σοβαρό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι ή να γίνουν σοβαρές

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Βήχας με φλέγματα, δυσφορία στο στήθος, πυρετός (σημεία διαταραχών των πνευμόνων)
- Ερπητική λοίμωξη (ανεμοβλογιά ή έρπης ζωστήρας) με συμπτώματα όπως φυσαλίδες, αίσθημα καύσου, κνησμό ή πόνο στο δέρμα, συνήθως στο άνω μέρος του σώματος ή στο πρόσωπο. Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι πυρετός και αδυναμία στα πρώιμα στάδια της λοίμωξης και ακολουθούν μούδιασμα, κνησμός ή ερυθρές περιοχές με σοβαρό πόνο
- Βραδύς καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία), ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Ένα είδος καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) που συχνά εμφανίζεται σαν μαργαριταροειδές οζίδιο, αν και μπορεί να εμφανιστεί και με άλλες μορφές
- Κατάθλιψη και άγχος είναι γνωστό ότι παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό της ΣΚΠ και έχουν επίσης αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με Fingolimod Accord
- Απώλεια βάρους

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Πνευμονία με συμπτώματα όπως πυρετό, βήχα, δυσκολία στην αναπνοή
- Οίδημα της ωχράς κηλίδας (οίδημα στην περιοχή κεντρικής όρασης του κερατοειδούς στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού) με συμπτώματα όπως σκιές ή τυφλό σημείο στο κέντρο της όρασης, θامπή όραση, προβλήματα στο να διακρίνονται χρώματα ή λεπτομέρειες
- Μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων
- Κακώθες μελάνωμα (ένα είδος καρκίνου του δέρματος που συνήθως αναπτύσσεται από έναν ασυνήθιστο σπίλο (ελιά)). Πιθανά σημάδια μελανώματος περιλαμβάνουν σπύλους που μπορεί να αλλάζουν μέγεθος, σχήμα, ύψος ή χρώμα με την πάροδο του χρόνου, ή νέους σπύλους. Οι σπύλοι μπορεί να εμφανίσουν κνησμό, αιμορραγία ή εξέλκωση
- Σπασμός, κρίσεις (πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους απ'ότι σε ενήλικες)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Μία κατάσταση που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αιφνίδια έναρξη σοβαρού πονοκεφάλου, σύγχυση, επιληπτική κρίση και/ή διαταραχές της όρασης
- Λέμφωμα (ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα)
- Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο: ένα είδος καρκίνου του δέρματος που μπορεί να εμφανιστεί ως σκληρό κόκκινο οζίδιο, πληγή με εφελκίδα (κρούστα) ή νέα πληγή σε μια υπάρχουσα ουλή

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- Ανωμαλία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (αναστροφή του εγάρματος T)
- Όγκος σχετιζόμενος με λοίμωξη από ερπητοϊό 8 του ανθρώπου (σάρκωμα Kaposi)

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αλλεργικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν σαν συμπτώματα εξάνθημα ή κνίδωση, πρήξιμο στα χείλη, τη γλώσσα ή το πρόσωπο, τα οποία είναι πιθανότερο να εμφανισθούν την ημέρα που αρχίζετε τη θεραπεία με Fingolimod Accord
- Σημεία ηπατικής νόσου (συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας), όπως κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερος), ναυτία ή έμετος, πόνος στη δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου σας (κοιλιά), σκουρόχρωμα ούρα (καφέ χρώματος), αίσθημα λιγότερης πείνας απ'ότι συνήθως, κόπωση και μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας. Σε ένα πολύ μικρό αριθμό περιπτώσεων, η ηπατική ανεπάρκεια θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεταμόσχευση ήπατος
- Κίνδυνος μιας σπάνιας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Τα συμπτώματα της PML μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής της ΣΚΠ. Μπορεί επίσης να εμφανισθούν συμπτώματα τα οποία πιθανόν να μην αντιληφθείτε μόνοι σας, όπως μεταβολές στη διάθεση ή την συμπεριφορά, κενά μνήμης,

- δυσκολίες στην ομιλία και την επικοινωνία, τα οποία ο γιατρός σας πιθανόν να χρειαστεί να διερευνήσει περαιτέρω προκειμένου να αποκλείσει την PML. Συνεπώς, εάν πιστεύετε ότι η ΣΚΠ σας επιδεινώνεται ή εάν εσείς ή οι οικείοί σας παρατηρήσετε κάποια νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα, είναι πολύ σημαντικό να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας το ταχύτερο δυνατόν
- Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (ένα είδος μυκητιασικής λοίμωξης), συμπεριλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας με συμπτώματα όπως πονοκέφαλο συνοδευόμενο από δυσκαμψία στον αυχένα, ευαισθησία στο φως, ναυτία και/ή σύγχυση
 - Καρκίνωμα Merkel (ένα είδος καρκίνου του δέρματος). Τα πιθανά σημάδια του καρκινώματος Merkel περιλαμβάνουν οζίδιο στο χρώμα του δέρματος ή μελανό-κόκκινο, ανώδυνο, συχνά στο πρόσωπο, το κεφάλι ή τον λαιμό. Το καρκίνωμα Merkel μπορεί να εμφανιστεί επίσης ως σκληρό, ανώδυνο οζίδιο ή μάζα. Η μακροχρόνια έκθεση στον ήλιο και το ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος Merkel
 - Μετά τη διακοπή της θεραπείας με Fingolimod Accord, τα συμπτώματα της ΣΚΠ μπορεί να επανέλθουν και μπορεί να είναι σοβαρότερα σε σχέση με εκείνα πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
 - Αυτοάνοση μορφή αναιμίας (μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων) κατά την οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια καταστρέφονται (αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία).

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης με συμπτώματα, όπως κόπωση, ρίγη, πονόλαιμο, πόνο στις αρθρώσεις ή στους μυς, πυρετό
- Αίσθημα πίεσης ή πόνου στα μάγουλα και στο μέτωπο (παραρρινοκολπίτιδα)
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Οσφυαλγία
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων
- Βήχας

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Δερματοφυτία, μια μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος (τριχοφυτία ποικιλόχρους)
- Ζάλη
- Σοβαρός πονοκέφαλος που συχνά συνοδεύεται από ναυτία, έμετο και ευαισθησία στο φως (ημικρανία)
- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα (λεμφοκυττάρων, λευκοκυττάρων)
- Αδυναμία
- Κνησμάδες, ερυθρό εξάνθημα με αίσθημα καύσου (έκζεμα)
- Κνησμός
- Αυξημένα επίπεδα λιπιδίων (τριγλυκεριδίων) στο αίμα
- Τριχόπτωση
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Κατάθλιψη
- Θαμπή όραση (βλ. ακόμη την παράγραφο για το οίδημα της ωχράς κηλίδας «Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι ή να γίνουν σοβαρές»)
- Υπέρταση (το Fingolimod Accord μπορεί να προκαλέσει ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης)
- Μυϊκός πόνος
- Πόνος στις αρθρώσεις

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Χαμηλά επίπεδα ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλων) στο αίμα
- Καταθλιπτική διάθεση
- Ναυτία

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Καρκίνος του λεμφικού συστήματος (λέμφωμα)

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Περιφερικό οίδημα

Εάν οποιοδήποτε από αυτά σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Fingolimod Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φύλλο αλουμινίου της κυψέλης μετά την «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μη χρησιμοποιείτε καμία συσκευασία που είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία φθοράς.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Fingolimod Accord

- Η δραστική ουσία είναι η φινγκολιμόδη.
- Κάθε καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενο του καψακίου: Προζελατινοποιημένο άμυλο, μαγνήσιο στεατικό.

Περίβλημα του καψακίου: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E1520), Καλίου υδροξείδιο, μαύριο οξείδιο του σιδήρου (E172), Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Fingolimod Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Ανοικτό κίτρινο αδιαφανές/λευκό αδιαφανές σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους «3» με τυπωμένη την ένδειξη «FO 0.5 mg» στο κάλυμμα και δύο ακτινωτές λωρίδες στο σώμα του καψακίου με κίτρινο μελάνι που περιέχει λευκή έως υπόλευκη κόνη.

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 15,8 mm.

Το Fingolimod Accord διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7, 28 ή 98 σκληρά καψάκια.

Συσκευασίες διάτρητης κυψέλης μονάδας δόσης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7 x 1, 28 x 1 ή 98 x 1 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Μάλτα

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>