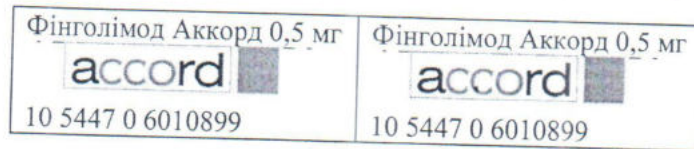


UA/19765/01/01
lip 25.11.2022

56

**Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:
інформація для пацієнта, що планується до ввозу на територію України**



Логотип ACCORD

Інструкція для застосування: Інформація для пацієнта

**Фінголімод Аккорд, тверді капсули по 0,5 мг
фінголімод**

Перед тим, як використовувати цей лікарський засіб, уважно прочитайте інструкцію, оскільки вона містить важливу для Вас інформацію.

- Збережіть цей аркуш. Він може знадобиться Вам знову.
- Якщо Ви маєте будь-які сумніви, зверніться до лікаря або до фармацевта.
- Цей лікарський засіб був призначений тільки Вам. Не давайте його іншим, навіть якщо у них такі самі симптоми захворювання, як у Вас: це може бути небезпечно.
- У разі виникнення будь-якого небажаного ефекту, в тому числі не зазначеного в цьому аркуші, зверніться до лікаря або до фармацевта. Див. розділ 4.

Зміст цього аркуша:

1. Що таке Фінголімод Аккорд та для чого він служить
2. Що необхідно знати перед тим, як приймати Фінголімод Аккорд
3. Як приймати Фінголімод Аккорд
4. Можливі небажані ефекти
5. Як зберігати Фінголімод Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Фінголімод Аккорд та для чого він служить

Що таке Фінголімод Аккорд

Діючою речовиною Фінголімод Аккорд є фінголімод.

Для чого служить Фінголімод Аккорд

Фінголімод Аккорд призначений для дорослих і дітей (від 10 років) і служить для лікування рецидивуючого-ремітуючого розсіяного склерозу (РС), зокрема у таких випадках:

- для пацієнтів, в яких не спостерігалось відповіді на лікування РС або
- для пацієнтів із тяжким РС зі швидким його розвитком.

Фінголімод Аккорд не лікує РС, але він допомагає скоротити кількість рецидивів та уповільнити прогресування фізичної інвалідизації, викликаной РС.

Що таке розсіяний склероз

РС – це хронічне захворювання, котре вражає центральну нервову систему (ЦНС), яка включає головний та спинний мозок. При РС запалення руйнує захисну оболонку (яка називається мієліновою), котра покриває нерви ЦНС, та не дає нервам функціонувати належним чином. Цей процес називається дімієлінізація.

Рецидивно-ремісивний РС характеризується рецидивуючими нападами (рецидивами) неврологічним симптомів, які свідчать про наявність запального стану центральної нервової системи. У різних пацієнтів симптоми можуть бути різними, але зазвичай це утруднення ходьби, відчуття оніміння, порушення зору або рівноваги. Симптоми рецидиву можуть повністю зникати після його завершення, але деякі порушення можуть залишатися.

Раночка Оку

Як працює Фінголімод Аккорд

Фінголімод Аккорд допомагає захищати центральну нервову систему від нападів імунної системи, знижуючи здатність деяких білих кров'яних тілець (лімфоцитів) вільно циркулювати в організмі та не даючи їм досягати головного та спинного мозку. Це обмежує ураження нервів, спричинене РС. Фінголімод Аккорд також знижує деякі імунологічні реакції організму.

2. Що необхідно знати перед тим, як приймати Фінголімод Аккорд

Не приймайте Фінголімод Аккорд у разі:

- якщо у Вас **слабка імунна відповідь** (спричинена синдромом імунодефіциту, захворюванням або лікарськими засобами, які пригнічують імунну систему);
- **якщо у Вас активна фаза тяжкої інфекції або при активній фазі хронічної інфекції**, наприклад, такої як гепатит або туберкульоз;
- якщо у Вас **рак в активній фазі**;
- якщо Ви маєте **тяжкі захворювання печінки**;
- **якщо за останні 6 місяців у Вас був серцевий напад, стенокардія, геморагічний інсульт або передвісники геморагічного інсульту або певні види серцевої недостатності**;
- якщо у Вас спостерігаються певні види нерегулярного або аномального серцевого ритму (аритмія), у тому числі у пацієнтів, в яких електрокардіограма (ЕКГ) показує подовжений QT-інтервал до призначення лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд;
- **якщо Ви приймаєте або нещодавно приймали лікарські засоби, призначені для коригування нерегулярного серцевого ритму**, такі як хінідин, дизопірамід, аміодарон або соталол;
- якщо Ви вагітні або якщо Ви – жінка дітородного віку, яка не користується ефективними контрацептивами;
- **якщо у Вас алергія на фінголімод чи на будь-який з інших компонентів цього лікарського засобу** (наведені у розділі 6).

Якщо Ви помітили у себе будь-який з описаних випадків або якщо Ви маєте сумніви, зверніться за консультацією до лікаря перед тим, як приймати Фінголімод Аккорд.

Попередження та застереження

Зверніться до лікаря перед тим, як приймати Фінголімод Аккорд:

- якщо у Вас **тяжкі проблеми з диханням під час сну** (тяжке нічне апное);
- якщо Вам повідомили про відхилення в кардіограмі;
- якщо Ви маєте симптоми **низької частоти серцевих скорочень** (напр., запаморочення, нудота або сильне серцебиття);
- якщо Ви приймаєте або нещодавно приймали лікарські засоби, які **уповільнюють пульс** (такі як, наприклад, бета-блокатори, верапаміл, дилтіазем чи івабрадин, дигоксин, антихолінергічні засоби або пілокарпін);
- якщо в минулому у Вас були **епізоди раптової втрати свідомості або непритомності** (синкопе);
- якщо Ви **плануєте вакцинацію**;
- якщо у Вас **ніколи не було вітряної віспи**;
- якщо у Вас були порушення з боку органів зору чи інші ознаки набряку в зоні центрального зору (макули) в глибокій частині ока (стан, який проявляється у вигляді макулярного набряку, див. нижче), якщо у Вас спостерігається чи спостерігалось запалення чи інфекція ока (увеїт) або якщо у Вас **діабет** (котрий може викликати проблеми з очима);
- якщо у Вас **проблеми з печінкою**;
- якщо Ви маєте **підвищений артеріальний тиск, котрий не піддається контролю** лікарськими засобами;
- якщо Ви маєте **тяжкі захворювання легень** або кашель курця.

Якщо Ви помітили у себе будь-який з описаних випадків або якщо Ви маєте сумніви, зверніться за консультацією до лікаря перед тим, як приймати Фінголімод Аккорд.

Повільна частота серцевих скорочень (брадикардія) та нерегулярний серцевий ритм

На початку лікування або при переході від добової дози 0,25 мг до прийому першої дози 0,5 мг Фінголімод Аккорд викликає уповільнення частоти серцевих скорочень. У результаті може

Розуміти 27 А

спостерігатися запаморочення чи втомленість, або усвідомлене відчуття власного серцебиття або зниження артеріального тиску. **За наявності таких ефектів важкого ступеня зверніться до лікаря, оскільки може знадобитися негайне лікування.** Фінголімод Аккорд може також спричиняти нерегулярний серцевий ритм, особливо після прийому першої дози. Нерегулярний серцевий ритм зазвичай нормалізується менш ніж за день. Уповільнена частота серцевих скорочень зазвичай нормалізується протягом місяця. У цей період зазвичай не очікується клінічно значущого впливу на частоту серцевих скорочень.

Лікар попросить Вас залишитися в амбулаторії чи в стаціонарі щонайменше на 6 наступних годин після прийому першої дози Фінголімоду Аккорд або при переході від добової дози 0,25 мг до прийому першої дози 0,5 мг; протягом цього періоду кожен годину проводитимуться вимірювання пульсу та артеріального тиску: це дозволить скоригувати можливі показники у разі виникнення небажаних ефектів, котрі проявляються на початку лікування. У Вас повинна бути із собою електрокардіограма, отримана перед прийомом першої дози Фінголімоду Аккорду та по завершенню 6 годин моніторингу. Лікар зможе безперервно контролювати Вашу кардіограму протягом цього періоду. Якщо через 6 годин частота серцевих скорочень у Вас буде занадто низькою або виявиться її зниження, або якщо Ваша електрокардіограма покаже наявність аномалій, може виникнути необхідність залишити Вас під наглядом на більш тривалий період (щонайменше ще на 2 години, а можливо, й до наступного ранку), доки ці проблеми не будуть вирішені. Те саме може статися, якщо Ви знову почнете приймати Фінголімод Аккорд після переривання лікування – залежно від того, скільки тривала перерва та як довго Ви приймали Фінголімод Аккорд до перерви.

Якщо у Вас був або якщо наявний ризик нерегулярного чи аномального серцевого ритму, якщо у Вас є аномалії на кардіограмі, або наявні порушення з боку серця, або Ви страждаєте на серцеву недостатність, рекомендовано не застосовувати Фінголімод Аккорд.

Якщо у Вас у минулому були епізоди раптової втрати свідомості або зниження частоти серцевих скорочень, Вам не підходить Фінголімод Аккорд. Вас огляне кардіолог, який зробить відповідні призначення щодо того, як починати лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд, включаючи проведення моніторингу до наступного ранку.

Якщо Ви приймаєте лікарські засоби, які можуть викликати зниження частоти серцевих скорочень, Фінголімод Аккорд може Вам не підійти. Вас огляне кардіолог, який визначить, чи можна Вам приймати як альтернативний варіант лікарські засоби, які не знижують частоту серцевих скорочень та які можуть уможливити для Вас лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд. Якщо така зміна терапії неможлива, кардіолог зробить відповідні призначення щодо того, як починати лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд, включаючи проведення моніторингу до наступного ранку.

Якщо у Вас ніколи не було вітряної віспи

Якщо у Вас ніколи не було вітряної віспи, лікар проведе контроль Вашого імунітету проти вірусу, який її викликає (вірус varicella zoster). Якщо Ви не захищені від вірусу, може виникнути необхідність вакцинації перед початком лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд. Якщо виникне така ситуація, лікар перенесе початок лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд на один місяць після завершення повного циклу вакцинації.

Інфекції

Фінголімод Аккорд скорочує кількість білих кров'яних тілець (зокрема, лімфоцитів). Білі кров'яні тільця борються з інфекціями. Під час прийому Фінголімоду Аккорд (та до 2 місяців після припинення лікування) інфекції можуть легше проявлятися. Будь-яка інфекція, яка вже наявна, може погіршитися. Інфекції можуть бути важкими та представляти загрозу для життя. Якщо Ви вважаєте, що у Вас наявна якась інфекція, якщо у Вас спостерігається підвищення температури, симптоми грипу, герпес зостер або головний біль, котрий супроводжується ригідністю м'язів шиї, фоточутливість, нудота, шкірний висип та / або сплутаність свідомості або судоми (напад) (це можуть бути симптоми менінгіту та/або енцефаліту, викликаного грибовою інфекцією або інфікуванням герпесом), негайно зверніться до лікаря, оскільки це може бути серйозним станом та представляти загрозу для життя.

Handwritten signature and date
77

Якщо Ви помітили погіршення РС (наприклад, якщо Ви відчуваєте слабкість або погіршення зору) або якщо у Вас виник якийсь новий симптом, негайно зверніться до лікаря, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного порушення з боку головного мозку, викликаного інфекцією, яке називається прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ). ПМЛ – це тяжкий стан, який може призвести до тяжкої інвалідизації або до смерті. Лікар розгляне необхідність проведення МРТ-дослідження для оцінки цього стану та вирішить, чи слід припинити прийом Фінголімоду Аккорд.

У пацієнтів, які приймають лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, виявляли інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ), включаючи папілому, дисплазію, кондиломи та рак, пов'язаний із ВПЛ. Лікар визначить, чи слід Вам пройти вакцинацію від ВПЛ перед тим, як починати лікування. Якщо Ви жінка, лікар також рекомендуватиме Вам провести ВПЛ-скринінг.

Макулярний набряк

Перед тим, як починати лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, у разі, якщо у Вас є або були порушення з боку органів зору чи інші ознаки набряку в зоні центрального поля зору (макулі) в глибокій частині ока, якщо Ви мали або маєте запалення або інфекцію ока (увеїт) або страждаєте на діабет, лікар може направити Вас на консультацію до окуліста.

Лікар може направити Вас на консультацію до окуліста через 3-4 місяці після початку лікування із використанням Фінголімоду Аккорд.

Макула – це невеличка зона сітківки, розташована в глибокій частині ока, яка дозволяє ясно і чітко бачити форми, кольори та деталі. Фінголімод Аккорд може викликати набряк макули – стан, відомий як макулярний набряк. Зазвичай він з'являється у перші 4 місяці лікування із використанням Фінголімоду Аккорд.

Вірогідність прояву макулярного набряку збільшується, якщо Ви страждаєте на **діабет** або якщо у Вас було запалення ока, яке називається увеїт. У цих випадках лікар рекомендуватиме Вам проходити регулярну перевірку для виявлення перших ознак макулярного набряку.

Якщо у Вас був макулярний набряк, повідомте про це лікаря перед тим, як починати лікування із використанням Фінголімоду Аккорд.

Макулярний набряк може викликати деякі симптоми з боку органів зору (оптичний неврит), які також проявляються під час нападів РС. На початковому етапі симптоми можуть не проявлятися. Упевніться в тому, що Ви повідомили лікареві про будь-які зміни з боку зору. Лікар може направити Вас до окуліста, особливо у разі:

- якщо зона центрального поля зору має зміщений фокус або якщо там наявне затемнення;
- розвитку сліпої зони в області центрального поля зору;
- якщо у Вас є проблеми із розрізненням кольорів або дрібних деталей.

Печінкові проби

Якщо Ви маєте тяжкі захворювання печінки, Вам не можна приймати Фінголімод Аккорд. Лікування із використанням Фінголімоду Аккорд може вплинути на стан функції печінки. Можливо, Ви не помітите жодних симптомів, але у разі появи жовтизни шкіри або білка ока, аномально темного кольору сечі (коричневого), втомленості, незвичного відчуття втрати апетиту, або нудоти, або блювання неясного походження, **негайно повідомте про це лікаря.**

Якщо Ви помітили у себе будь-який із цих симптомів після початку лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, **негайно повідомте про це лікаря.**

Перед, під час та після лікування лікар призначить Вам аналіз крові з метою контролю функції печінки. Якщо результати вказуватимуть на наявність захворювання печінки, може виникнути необхідність припинити лікування із використанням Фінголімоду Аккорд.

Розроблено 18

Підвищений артеріальний тиск

Оскільки Фінголімод Аккорд викликає незначне підвищення артеріального тиску, лікар може порекомендувати Вам проводити регулярний контроль артеріального тиску.

Проблеми з легенями

Фінголімод Аккорд має незначний вплив на функцію легень. У пацієнтів, які мають тяжкі захворювання легень або кашель курця, небажані ефекти можуть проявлятися швидше.

Аналіз крові

Бажаний ефект лікування із використанням Фінголімоду Аккорд полягає в зниженні кількості білих кров'яних тілець. Як правило, їх показники повертаються до норми протягом 2 місяців після початку лікування. У разі необхідності здати аналіз крові повідомте лікаря про те, що Ви приймаєте Фінголімод Аккорд. Інакше лікар не зможе провести правильну оцінку результатів аналізу, крім того, для деяких видів аналізів може знадобитися забір більшої кількості крові, ніж зазвичай.

Перед тим, як починати лікування із використанням Фінголімоду Аккорд лікар повинен упевнитися, що у Вас достатній рівень білих кров'яних тілець та, можливо, він призначить Вам проводити цей аналіз регулярно. У разі, якщо у Вас недостатній рівень білих кров'яних тілець, може виникнути необхідність у припиненні лікування із використанням Фінголімоду Аккорд.

Синдром задньої оборотної енцефалопатії (СЗОЕ)

У пацієнтів із розсіяним склерозом, які проходять лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, у рідкісних випадках повідомлялося про синдром задньої оборотної енцефалопатії (СЗОЕ). Симптоми можуть включати раптове виникнення сильного головного болю, сплутаність свідомості, напад судом та зміни з боку органів зору. негайно повідомте лікаря, якщо під час лікування із використанням Фінголімоду Аккорд був виявлений будь-який із цих симптомів, оскільки це може свідчити про тяжкий стан.

Рак

У пацієнтів, які страждають на МС, під час лікування виявляли пухлини шкіри. негайно зверніться до лікаря, якщо Ви помітили на шкірі будь-який вузлик (напр., блискучий та перламутровий вузлик), пляму або відкриту виразку, яка не згортається за кілька тижнів. Симптоми пухлини шкіри можуть включати аномальні нарости або зміни шкірної тканини (напр. незвичні) зі зміною кольору, щільності та розміру, яка відбувається з часом. Перед тим, як почати лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, необхідно провести контроль шкіри, або перевірити наявність шкірних вузликів. Під час лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, лікар також проводитиме періодичний контроль стану шкіри. У разі виявлення проблем зі шкірою лікар може направити Вас до дерматолога, який, після огляду, може прийняти рішення про необхідність періодичного відвідування.

Повідомлялося про вид раку лімфатичної системи (лімфому) у пацієнтів із РС, які проходили лікування із використанням Фінголімоду Аккорд.

Перебування на сонці та захист від сонця

Фінголімод послаблює імунну систему. Це збільшує ризик розвитку пухлин, зокрема, пухлин шкіри. Слід обмежити перебування на сонці та під УФ-випромінюванням:

- носіть відповідний захисний одяг;
- регулярно користуйтеся сонцезахисними кремами з високим ступенем захисту від УФ-випромінювання.

Незвичні ураження мозку, пов'язані з рецидивом РС

Стосовно пацієнтів, які проходять лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, повідомлялося про рідкісні випадки нетипово обширних уражень головного мозку, пов'язаних із рецидивом РС. У разі тяжкого рецидиву лікар визначить, чи є необхідність у проведенні МРТ-дослідження для оцінки цього стану та прийме рішення стосовно необхідності припинити прийом Фінголімоду Аккорд.

Перехід з інших лікарських засобів на Фінголімод Аккорд

В 10:00 10/07/27/2017

У разі відсутності аномалій, викликаних попереднім лікуванням, лікар може призначити Вам перехід безпосередньо від лікування із застосуванням інтерферону-бета, глатірамеру ацетату або диметилфумарату до прийому Фінголімоду Аккорд. Для виключення наявності таких аномалій лікар може призначити Вам аналіз крові. Після припинення прийому наталізумабу необхідно зробити паузу на 2-3 місяці перед тим, як починати лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд. При переході з терифлуноміду лікар може порекомендувати Вам почекати деякий час або або провести процедуру прискороного виведення препарату з організму. Якщо Ви проходили лікування із використанням алетмузумабу, необхідно провести ретельну оцінку та обговорити з лікарем рішення стосовно того, чи підходить Вам Фінголімод Аккорд.

Жінки дітородного віку

У разі використання в період вагітності Фінголімод Аккорд може зашкодити майбутній дитині. Перед тим, як призначити лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, лікар пояснить Вам ризик та порекомендує пройти тести на вагітність, аби виключити наявність вагітності. Лікар надасть Вам пам'ятку з поясненнями, чому слід уникати вагітності в період прийому Фінголімоду Аккорд. Також Вам будуть надані пояснення з приводу того, як уникнути вагітності в період прийому Фінголімоду Аккорд. У період лікування та протягом наступних 2 місяців після його припинення слід використовувати ефективні методи контрацепції (див. розділ «Вагітність і годування груддю»).

Погіршення РС після припинення лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд

Не преривайте прийом Фінголімоду Аккорд та не змінюйте його дозу без попередньої консультації з лікарем.

Якщо Ви вважаєте, що множинний склероз погіршується після припинення лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд, негайно повідомте лікаря. Це може бути серйозно (див. «У разі припинення лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд» у розділі 3 та розділі 4 «Можливі небажані ефекти»).

Використання для лікування пацієнтів похилого віку

Досвід використання Фінголімоду Аккорд для лікування пацієнтів похилого, старших 65 років, є обмеженим. За наявності будь-яких сумнівів зверніться за консультацією до лікаря.

Діти та підлітки

Фінголімод Аккорд не призначений для дітей до 10 років, оскільки він не досліджувався на пацієнтах із РС у цій віковій групі.

Попередження та застереження, викладені вище, стосуються також дітей та підлітків. Нижченаведена інформація є особливо важливою для дітей та підлітків та для осіб, які доглядають за ними:

- перед тим, як починати лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд лікар повинен провести контроль стану вакцинації. Якщо певна вакцинація не була проведена, може знадобитися провести її до початку лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд.
- При першому прийомі Фінголімоду Аккорд або при переході від дозової дози 0,25 мг до дозової дози 0,5 мг лікар повинен перевірити частоту серцевих скорочень та серцевий ритм (див. вище «низька частота серцевих скорочень (брадикардія) та нерегулярний серцевий ритм»).
- У разі виникнення судом або епілептичного нападу перед прийомом або в період прийому Фінголімоду Аккорд, повідомте про це лікаря.
- Якщо Ви страждаєте на депресію або на тривожний стан, або у Вас настає депресія чи тривожний стан під час прийому Фінголімоду Аккорд, повідомте про це лікаря. Можливо, виникне необхідність у більш ретельному контролі.

Інші лікарські засоби та Фінголімод Аккорд

Повідомте лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте або нещодавно приймали або могли приймати будь-який інший лікарський засіб. Повідомте лікаря, якщо Ви приймаєте один із нижченаведених лікарських засобів:

Визначте

- Лікарські засоби, які пригнічують або змінюють роботу імунної системи, включаючи інші лікарські засоби для лікування РС, такі як інтерферон-бета, глатирамеру ацетат, наталізумаб, мітоксантрон, терифлуномід, диметилфумарат або алетмузумаб. Фінголімод Аккорд не можна приймати із цими лікарськими засобами, оскільки це може підсилити вплив на імунну систему (див. також «Не приймайте Фінголімод Аккорд»).
 - **Кортикостероїди** – з причини можливого додаткового впливу на імунну систему;
 - **Вакцини.** Якщо Ви плануєте проходити вакцинацію, проконсультуйтеся спочатку з лікарем. Під час лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд та протягом 2 місяців після нього не можна приймати жодні види вакцин (живі послаблені вакцини), оскільки вони можуть спровокувати інфекції, від яких мали захистити. Інші вакцини можуть не працювати так, як передбачено, якщо їх прийняли в цей період.
 - **Лікарські засоби, які уповільнюють серцеві скорочення** (такі, як бета-блокатори, наприклад, атенолол). Одночасне використання Фінголімоду Аккорд із цими лікарськими засобами може підсилити вплив на серцеві скорочення в перші дні лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд.
 - **Лікарські засоби, призначені при нерегулярному серцевому ритмі**, такі як хінідин, дизопірамід, аміодарон або соталол. У разі прийому цього виду лікарських засобів не можна приймати Фінголімод Аккорд, оскільки вони можуть підсилити вплив на нерегулярний серцевий ритм (див. також «Не приймайте Фінголімод Аккорд»).
- Інші лікарські засоби:**
- інгібітори протеази, протиінфекційні, такі як кетоконазол, азольні протигрибкові засоби, кларитроміцин або телітроміцин;
 - карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн, ефавіренц або звіробій (потенційний ризик зниження ефективності Фінголімоду Аккорд).

Вагітність і годування груддю

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, якщо Ви вважаєте, що вагітні, або плануєте вагітність, проконсультуйтеся з лікарем перед тим, як починати прийом цього лікарського засобу.

Вагітність

Не приймайте Фінголімод Аккорд у період вагітності, у разі планування вагітності або якщо Ви – жінка дітородного віку та не використовуєте ефективні методи контрацепції. У разі прийому Фінголімоду Аккорд у період вагітності наявний ризик завдання шкоди майбутній дитині. Показник уроджених аномалій розвитку, який спостерігається у новонароджених, котрі підлягали дії Фінголімоду Аккорд у період вагітності матері, приблизно в 2 рази перевищує цей показник у загальній популяції (в якій показник уроджених аномалій розвитку становить приблизно 2-3%). Найчастіші аномалії розвитку, про які повідомляється, включають аномалії розвитку серцевої системи, нирок та опорно-рухового апарату.

Таким чином, якщо Ви – жінка дітородного віку:

- Перед тим, як починати лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, лікар надасть Вам інформацію про ризик для майбутньої дитини та призначить тест на вагітність, аби виключити наявність вагітності на цей момент.
- Ви повинні використовувати ефективні методи контрацепції протягом періоду лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд та протягом двох місяців після його припинення, аби уникнути вагітності. Проконсультуйтеся з лікарем із приводу методів контрацепції.

Лікар надасть Вам пам'ятку, в якій пояснюється, чому не можна планувати вагітність в період лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд.

У разі настання вагітності в період лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд негайно повідомте про це лікаря. Лікар прийме рішення про припинення лікування (див. «У разі припинення лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд» у розділі 3, а також розділ 4 «Можливі небажані ефекти»). Вам також необхідно буде пройти спеціалізовану перевірку у пренатальний період.

Годування груддю

Розділ 77

У період лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд не можна годувати дитину материнським молоком. Фінголімод Аккорд виділяється в грудне молоко та несе ризик тяжких небажаних ефектів для новонародженого.

Керування автотранспортом і робота з механізмами

Лікар повідомить Вас про те, чи впливає Ваше захворювання на здатність керувати автотранспортом, включаючи велосипед, та на роботу з механізмами, та чи це є безпечним. Впливу Фінголімоду Аккорд на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами не передбачається.

Тим не менше, на початку лікування Ви маєте залишитися в амбулаторії лікаря або в лікарні на 6 годин після прийому першої дози Фінголімоду Аккорд. Це впливатиме на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами в цей період та, можливо, дещо пізніше.

3. Як приймати Фінголімод Аккорд

Лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд слід проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування розсіяного склерозу.

При прийомі цього лікарського засобу слід чітко дотримуватися призначень лікаря. За наявності сумнівів проконсультуйтеся з лікарем.

Рекомендована доза є такою:

Для дорослих:

Доза становить одну капсулу 0,5 мг один раз на день

Для дітей та підлітків (10 років і старших):

Доза залежить від маси тіла:

Для дітей та підлітків, маса тіла яких становить 40 кг чи менше: одна капсула 0,25 мг на день;

Для дітей та підлітків, маса тіла яких становить більше 40 кг: одна капсула 0,5 мг на день.

Дітям та підліткам, які починають лікування з дози 0,25 мг на день та далі досягають стабільної ваги 40 кг, лікар призначить перехід до прийому однієї капсули 0,5 мг на добу. У цьому разі рекомендовано повторити період нагляду після прийому першої дози.

Фінголімод Аккорд випускається лише в твердих капсулах по 0,5 мг, які не підходять для дітей та підлітків, вага яких менше або дорівнює 40 кг. Інші лікарські засоби, які містять фінголімод, випускаються в дозі 0,25 мг. Зверніться до лікаря або до фармацевта.

Не перевищуйте рекомендовану дозу.

Фінголімод Аккорд призначений для перорального прийому.

Приймайте Фінголімод Аккорд один раз на день зі склянкою води. Капсули Фінголімод Аккорд слід ковтати, не розжовуючи та не відкриваючи. Фінголімод Аккорд можна приймати незалежно від прийому їжі.

Фінголімод Аккорд слід приймати кожен день у той самий час – це допоможе Вам пам'ятати, коли Ви прийняли лікарський засіб.

Якщо у Вас є сумніви стосовно тривалості лікування із використанням Фінголімоду Аккорд, зверніться до лікаря або до фармацевта.

Якщо Ви прийняли Фінголімод Аккорд у дозі, більшій за потрібну

У разі прийому зайвих капсул Фінголімоду Аккорд, негайно повідомте про це лікаря.

Якщо Ви пропустили прийом Фінголімоду Аккорд

Розроблено 27.06.17

Якщо Ви приймаєте Фінголімод Аккорд менше 1 місяця та пропустили прийом 1 дози на цілий день, зверніться до лікаря, перед тим, як приймати наступну дозу. Лікар може прийняти рішення взяти Вас під нагляд під час прийому наступної дози.

Якщо Ви приймаєте Фінголімод Аккорд щонайменше протягом 1 місяця та пропускали прийом лікарського засобу більше 2 тижнів, зверніться до лікаря, перед тим, як приймати наступну дозу. Лікар може прийняти рішення взяти Вас під нагляд під час прийому наступної дози. Однак якщо Ви пропустили прийом лікарського засобу протягом 2 тижнів чи менше, можете приймати наступну дозу за планом.

Ніколи не приймайте подвійну дозу, аби компенсувати пропущену дозу.

У разі переривання лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд

Не переривайте прийом Фінголімоду Аккорд та не змінюйте дозу без попередньої консультації з лікарем.

Фінголімод Аккорд залишається в організмі до 2 місяців після припинення лікування. У цей період кількість білих кров'яних тілець (лімфоцитів) може залишатися низькою, та можуть досі проявлятися описані в цьому аркуші небажані ефекти. Після припинення лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд може виникнути необхідність зробити паузу на 6-8 тижнів перед тим, як почати нове лікування множинного склерозу.

У разі необхідності поновити прийом Фінголімоду Аккорд більше, ніж через 2 тижні після припинення лікування, вплив на частоту серцевих скорочень, котрий зазвичай перевіряють на початку лікування, можна перевірити знову: для поновлення лікування також буде необхідно залишитися під наглядом в амбулаторії або в лікарні. Не починайте лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд без попередньої консультації з лікарем, якщо після його переривання пройшло більше двох тижнів.

Лікар прийме рішення стосовно необхідності контролю після припинення лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд та визначить, як його проводити. негайно повідомте лікаря, якщо Ви вважаєте, що після припинення лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд сталося погіршення множинного склерозу. Це може бути серйозно.

За наявності сумнівів щодо використання цього лікарського засобу, зверніться до лікаря чи до фармацевта.

4. Можливі небажані ефекти

Як і усі лікарські засоби, цей препарат може викликати небажані ефекти, хоча вони проявляються не у всіх людей.

Деякі небажані ефекти можуть бути або ставати тяжкими

Поширені (можуть проявлятися в 1 особи з 10):

- Кашель із катаральним запаленням, торакальні порушення, підвищення температури (ознаки порушень із боку легень).
- Інфікування вірусом герпесу (оперізуючий лишай або герпес зостер), який супроводжується такими симптомами, як пухирці, почервоніння, шкірний свербіж чи біль, загалом у верхній частині тіла або на обличчі. Іншими симптомами можуть бути підвищення температури та слабкість на перших етапах інфікування, надалі можливе оніміння, свербіж або червоні плями, які супроводжуються сильним болем.
- Уповільнена частота серцевих скорочень (брадикардія), нерегулярний серцевий ритм.
- Тип пухлини шкіри, який називається базальноклітинна карцинома (БКК), котрий часто виникає у вигляді вузлика перламутрового кольору, хоча може мати й інший вигляд.
- Помічено, що депресія та тривожний стан з'являються частіше в популяції, яка страждає на РС; про це повідомлялося у дітей, які проходять лікування із використанням Фінголімоду Аккорд.
- Зниження ваги.

Ваш лікар

Непоширені (можуть проявлятися в 1 особи зі 100):

- Пневмонія, яка супроводжується такими симптомами, як підвищення температури, кашель, утруднення дихання.
- Макулярний набряк (набряк у центральній зоні сітківки, в глибокій частині ока), який супроводжується такими симптомами, як затемнення або наявність сліпих зон в області центрального поля зору, розпливчастість зору, проблеми з розрізненням кольорів або деталей.
- Зменшення кількості тромбоцитів у крові, що збільшує ризик кровотечі або утворення синців.
- Злоякісна меланома (вид пухлини шкіри, який зазвичай розвивається з незвичного неусу). Можливі ознаки меланоми включають неуси, котрі з часом можуть змінювати розмір, форму, щільність або колір, або нові неуси. Неуси можуть свербіти, кровоточити або утворювати виразки.
- Судоми, епілептичні напади (частіше у дітей та підлітків, ніж у дорослих).

Рідкісні (можуть проявлятися в 1 особи з 1000):

- Синдром задньої оборотної енцефалопатії (СЗОЕ). Симптоми можуть включати виникнення раптового сильного головного болю, сплутаність свідомості, судоми та/або порушення зору.
- Лімфома (вид раку, який уражає лімфатичну систему).
- Плоскоклітинна карцинома: вид раку шкіри, який може проявлятися у вигляді вузлика червоного кольору, твердої консистенції, у вигляді виразки з утворенням кірки або нових виразок на попередньому шрамі.

Поодинокі (можуть проявлятися в 1 особи з 10 000):

- Аномалії в електрокардіограмі (інверсія хвилі Т).
- Пухлина, пов'язана з інфікуванням вірусом герпесу людини 8 (саркома Капоші).

Невідомо (частоту неможливо визначити на підставі наявних даних):

- Алергічні реакції, включаючи симптоми шкірного висипу або кропив'янки, набряку губи, язика чи обличчя, котрі з більшою вірогідністю проявляються в перший день лікування із застосуванням Фінголімоду Аккорд.
- Ознаки захворювання печінки (включаючи печінкову недостатність), такі як жовтий колір шкіри або білків очей (жовтяниця), нудота чи блювання, більш у правій частині шлунка (живота), сеча темного кольору (коричневого), незвичне відчуття втрати апетиту, стомлюваність та наявність відхилень у результатах печінкових проб. У дуже обмеженій кількості випадків печінкова недостатність може призвести до трансплантації печінки.
- Ризик виникнення рідкісної інфекції головного мозку за назвою прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ). Симптоми ПМЛ можуть бути схожими з рецидивом РС. Можливе також виникнення симптомів, на які Ви можете не звертати увагу, таких як зміна настрою чи поведінки, провали в пам'яті, утруднення мовлення та комунікації, але які можуть потребувати подальшої оцінки лікарем із метою виключення ризику ПМЕ. Таким чином, якщо Ви помітили погіршення РС або якщо Ви чи хтось із Вашого оточення помітив будь-який новий чи незвичний симптом, дуже важливо якомога швидше звернутися до лікаря.
- Інфікування криптококом (вид грибкової інфекції), включаючи криптококовий менінгіт, який супроводжується такими симптомами, як головний біль у комбінації з ригідністю м'язів шиї, фоточутливість, нудота та/або сплутаність свідомості.
- Карцинома з клітин Меркеля (вид раку шкіри). Можливі ознаки карциноми з клітин Меркеля включають безболісні вузлики тілесного або синювато-червоного кольору, часто на обличчі, на голові чи шиї. Карцинома з клітин Меркеля може також виглядати як безболісний вузлик твердої консистенції або як маса. Довготривале перебування під сонячним промінням та послаблена імунна система можуть викликати ризик розвитку карциноми з клітин Меркеля.
- Після припинення лікування із використанням Фінголімоду Аккорд симптоми РС можуть з'являтися знову та, можливо, погіршуватися – залежно від того, якими вони були на початку лікування.

Розподіл 17/18

- Аутоімунна форма анемії (зменшення кількості червоних кров'яних тілець), при якій руйнуються еритроцити (аутоімунна гемолітична анемія).

Якщо Ви помітили у себе будь-який із цих небажаних ефектів, негайно повідомте лікаря.

Інші небажані ефекти

Дуже поширені (можуть проявлятися більш ніж в 1 особи з 10):

- Інфікування вірусом грипу, яке супроводжується такими симптомами, як стомлюваність, озноб, біль у горлі, біль у суглобах або м'язах, підвищення температури.
- Відчуття здавлення або болю в щоках та в лобі (синусит).
- Головний біль.
- Діарея.
- Біль у спині.
- Аналіз крові показує підвищення рівня ферментів печінки.
- Кашель.

Поширені (можуть проявлятися в 1 особи з 10):

- Дерматофітія – грибкова інфекція шкіри (стригучий лишай).
- Запаморочення.
- Сильний головний біль, який часто супроводжується нудотою, блюванням та чутливістю до світла (мігрень).
- Низький рівень білих кров'яних тілець (лімфоцитів, лейкоцитів).
- Слабкість.
- Шкірний висип, який супроводжується свербіжем, почервонінням та відчуттям печіння (екзема).
- Свербіж.
- Підвищення рівня жирів (тригліцеридів) у крові.
- Випадіння волосся.
- Задишка.
- Депресія.
- Помутніння зору (див. також розділ про макулярний набряк «Деякі небажані ефекти можуть бути або ставати важкими»).
- Гіпертензія (Фінголімод Аккорд може викликати незначне підвищення артеріального тиску).
- Біль у м'язах.
- Біль у суглобах.

Непоширені (можуть проявлятися в 1 особи зі 100):

- Низький рівень певних білих кров'яних тілець (нейтрофілів).
- Пригнічений стан.
- Нудота.

Рідкісні (можуть проявлятися в 1 особи з 1000):

- Рак лімфатичної системи (лімфома).

Невідомо (частоту неможливо визначити на підставі наявних даних):

- Периферичний набряк.

Якщо будь-який із цих небажаних ефектів проявляється в тяжкій формі, повідомте про це лікаря.

Повідомлення про небажані ефекти

У разі виникнення небажаних ефектів, включаючи ті, що не наведені в цьому переліку, зверніться до лікаря або до фармацевта. Ви також можете повідомити про небажані ефекти безпосередньо через національну систему повідомлення за адресою: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni->

Світлана П. П.

reazioni-avverse. Повідомляючи про небажані ефекти, Ви можете сприяти наданню більшої інформації про безпечність цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Фінголімод Аккорд

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на коробці та на блістері після "Scad."/"EXP". Дата закінчення терміну придатності стосується останнього дня зазначеного місяця.

Зберігати при температурі нижче 25 °C.

Не використовувати в разі пошкодження упаковки або за наявності ознак її порушення.

Не викидати лікарський засіб до стічних вод та до побутових відходів. Запитайте фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які Ви більше не використовуєте. Це допоможе захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Фінголімод Аккорд

- Діючою речовиною є фінголімод
- Кожна капсула містить 0,5 мг фінголімоду (у вигляді гідрохлориду).
- Допоміжні речовини:

Вміст капсули: крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат;

Оболонка капсули: желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172);

Друкарська фарба: шелак (E904), пропіленгліколь (E1520), калію гідроксид, заліза оксид чорний (E172), заліза оксид жовтий (E172).

Опис зовнішнього вигляду Фінголімоду Аккорд та вмісту упаковки

Желатинова капсула з матовою голівкою насиченого жовтого/матового білого кольору розміром «3» та з гравіруванням «FO 0.5 мг» на голівці та з двома радіальними смугами жовтого кольору, з гравіруванням на корпусі; містить білий/білястий порошок. Кожна капсула має розмір приблизно 15,8 мм в довжину.

Фінголімод Аккорд наявний в упаковках, які містять 7, 28 або 98 твердих капсул в блістері з ПВХ/ПВДХ/алюміній.

Упаковки, які містять 7 x 1, 28 x 1 або 98 x 1 твердих капсул в блістері, котрі розподіляються за окремими дозами, у ПВХ/ПВДХ/алюміній.

Не всі види упаковки можуть бути наявні в продажу.

Власник реєстраційного посвідчення

«Аккорд Хелскеа С.Л.У.»

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона,
б/н, Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона,
Іспанія

Виробник

«Фармадокс Хелскеа Лімітед»
KW20A Кордін Індастріал Парк,
м. Паола PLA 3000, Мальта

Цей вкладиш з інструкцією був поновлений 07/2021.

Інші джерела інформації

Більш докладну інформацію про цей лікарський засіб можна отримати на вебсторінці Європейського агентства лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

Використано 77. 08. 21

UA/19765/01/02
big 25.11.2022

68

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Фінголімод Аккорд, капсули тверді по 0,5 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Фінголімод Аккорд, капсули тверді по 0,5 мг.

Кожна капсула містить кількість фінголімоду гідрохлориду, що еквівалентно 0,5 мг фінголімоду.

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Капсула тверда (капсула)

Яскраво-жовта непрозора/біла непрозора тверда желатинова капсула розміру «3» з написом «FO 0.5 mg» на кришці та двома радіальними смугами на корпусі капсули, нанесеними жовтим чорнилом, що містить білий або майже білий порошок.

Довжина кожної капсули становить приблизно 15,8 мм.

4. КЛІНЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання

Фінголімод Аккорд показаний як єдиний терапевтичний засіб, що змінює перебіг хвороби, для лікування високоактивного рецидивно-ремітивного розсіяного склерозу для таких груп дорослих пацієнтів та дітей віком від 10 років і старше:

- Пацієнти з високоактивним захворюванням, незважаючи на повний та належний курс лікування принаймні одним терапевтичним засобом, що змінює перебіг хвороби (винятки та інформація про періоди вимивання наведена у розділах 4.4 та 5.1).

або

- Пацієнти з тяжким рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом, що швидко розвивається, який визначається як 2 або більше рецидиви, що спричиняють інвалідизацію, протягом одного року, і з одним або більше ураженнями, що спостерігаються за результатами МРТ головного мозку із контрастним підсиленням за допомогою гадолінію, або значним збільшенням навантаження з боку уражень на T2-зважених зображеннях порівняно з попередньою нещодавньою томограмою МРТ.

4.2 Спосіб застосування та дози

Лікування має розпочинатись та проводитись під наглядом лікаря, досвідченого у лікуванні розсіяного склерозу.

Дози

Для дорослих рекомендована доза Фінголімоду Аккорд становить одну капсулу 0,5 мг, яку приймають перорально один раз на добу.

Для дітей (віком від 10 років) рекомендована доза залежить від маси тіла.

Самченко Т.Т. СР

- Пацієнти-діти з масою тіла ≤ 40 кг: одна капсула 0,25 мг перорально один раз на добу.
- Пацієнти-діти з масою тіла >40 кг: одна капсула 0,5 мг перорально один раз на добу.

Пацієнтам-дітям, які починають приймати капсули препарату 0,25 мг і згодом досягають стабільної маси тіла понад 40 кг, слід перейти на капсули 0,5 мг.

При переході з добової дози 0,25 мг на 0,5 мг рекомендується повторити такий самий моніторинг першої дози, що й на початку лікування.

Фінголімод Аккорд недоступний у дозуванні 0,25 мг. Для цього дозування слід використовувати інші лікарські засоби, які містять фінголімод, доступні на ринку.

Фінголімод Аккорд можна приймати незалежно від прийому їжі.
Капсули завжди слід ковтати цілими, не розкриваючи їх.

Рекомендується проводити такий самий контроль першої дози, як і на початку лікування, коли лікування припиняється на період:

- 1 день або більше протягом перших 2-х тижнів лікування.
- більше 7-ми днів протягом 3-го і 4-го тижнів лікування.
- більше 2-х тижнів після одного місяця лікування.

Якщо тривалість перерви в лікуванні коротша, ніж зазначено вище, лікування слід продовжити з наступної дози згідно з планом (див. розділ 4.4).

Застосування у особливих групах пацієнтів

Пацієнти похилого віку

Слід з обережністю застосовувати фінголімод пацієнтам віком від 65 років через недостатність даних щодо безпеки та ефективності (див. розділ 5.2).

Порушення функції нирок

Фінголімод не вивчався у пацієнтів з нирковою недостатністю у базових дослідженнях розсіяного склерозу. За даними клінічних фармакологічних досліджень, корекція дози для пацієнтів із порушенням функції нирок від легкого до важкого ступеня не потрібна.

Порушення функції печінки

Фінголімод не слід застосовувати пацієнтам із важкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) (див. розділ 4.3). Хоча пацієнтам із легким або помірним ураженням печінки корекція дози не потрібна, цим пацієнтам слід бути обережними на початку лікування (див. розділи 4.4 і 5.2).

Діти

Безпека та ефективність фінголімоду дітям віком до 10 років ще не встановлені. Відповідні дані відсутні.

Існують дуже обмежені дані щодо дітей віком від 10 до 12 років (див. розділи 4.4, 4.8 та 5.1).

Спосіб застосування

Цей лікарський засіб призначений для перорального застосування.

4.3. Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.
- Синдром імунодефіциту.
- Пацієнти з підвищеним ризиком опортуністичних інфекцій, у тому числі з ослабленим імунітетом (включно із тими, які наразі отримують імуносупресивну терапію, або тими, що мають ослаблений імунітет після попередньої терапії).
- Тяжкі активні інфекції, активні хронічні інфекції (гепатит, туберкульоз).
- Активні злоякісні пухлини.
- Тяжке ураження печінки (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю).
- Пацієнти, які протягом попередніх 6-ти місяців мали інфаркт міокарда (ІМ), нестабільну стенокардію, інсульт/транзиторну ішемічну атаку (ТІА), декомпенсовану серцеву недостатність (що потребувала стаціонарного лікування) або серцеву недостатність класу III/IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) (див. розділ 4.4).
- Пацієнти з тяжкими порушеннями серцевого ритму, які потребують лікування аритмії антиаритмічними препаратами класу Ia або класу III (див. розділ 4.4).
- Пацієнти з атріовентрикулярною (АВ) блокадою Мобітца II типу або атріовентрикулярною блокадою третього ступеня чи синдромом слабкості синусового вузла, якщо їм не встановлено кардіостимулятор (див. розділ 4.4).
- Пацієнти з вихідним інтервалом QTc ≥ 500 мс (див. розділ 4.4).
- Застосування під час вагітності та у жінок репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції (див. розділи 4.4 та 4.6).

4.4. Особливі застереження та заходи безпеки при застосуванніБрадиаритмія

Початок лікування препаратом Фінголімод Аккорд призводить до тимчасового зниження частоти серцевих скорочень, а також може бути пов'язаний із затримкою атріовентрикулярної провідності, включно із появою окремих повідомлень про тимчасову повну атріовентрикулярну блокаду, що спонтанно зникає без лікування (див. розділи 4.8 та

5.1).

Після прийому першої дози препарату зниження частоти серцевих скорочень починається протягом однієї години, і досягає максимуму протягом 6-ти годин.

Цей ефект після прийому дози зберігається протягом наступних днів, хоча зазвичай у меншій мірі, і зазвичай зникає протягом наступних тижнів. При тривалому застосуванні середня частота серцевих скорочень повертається до вихідного рівня протягом одного місяця. Однак у окремих пацієнтів частота серцевих скорочень може не повернутися до вихідної до кінця першого місяця. Порушення провідності, як правило, були транзиторними та безсимптомними. Зазвичай вони не вимагали лікування і зникали протягом перших 24-х годин після лікування. При необхідності знижену частоту серцевих скорочень, викликану фінголімодом, можна нормалізувати за допомогою парентеральних доз атропіну або ізопреналіну.

Усім пацієнтам слід провести ЕКГ та вимірювання артеріального тиску до та через 6 годин після першої дози Фінголімоду Аккорд. Протягом 6-ти годин слід спостерігати за всіма пацієнтами для виявлення ознак та симптомів брадикардії з погодинним вимірюванням частоти серцевих скорочень і артеріального тиску. Рекомендується безперервний (у режимі реального часу) моніторинг ЕКГ протягом цього 6-годинного періоду.

При переході з добової дози 0,25 мг на добову дозу 0,5 мг рекомендуються ті ж самі запобіжні заходи, що й для першої дози.

Якщо після прийому дози препарату виникають симптоми, пов'язані з брадиаритмією, слід розпочати відповідне клінічне лікування та продовжувати моніторинг до зникнення симптомів. Якщо пацієнт потребує фармакологічного втручання під час моніторингу після першої дози, слід проводити моніторинг протягом ночі у медичному закладі та повторити такий самий моніторинг, як після першої дози, і після другої дози препарату Фінголімод Аккорд.

Якщо частота серцевих скорочень через 6 годин є найнижчою з моменту введення першої дози (це свідчить про те, що максимальний фармакодинамічний вплив на серце може ще не виявитися), моніторинг слід продовжити щонайменше на 2 години до повторного збільшення частоти серцевих скорочень. Крім того, якщо через 6 годин частота серцевих скорочень становить <45 ударів на хвилину у дорослих, <55 ударів на хвилину у дітей віком від 12 років або <60 ударів на хвилину у дітей віком від 10 до 12 років, або дані ЕКГ свідчать про новий початок АВ-блокади II ступеня або вище, чи інтервал QTc ≥ 500 мс, слід проводити розширений моніторинг стану пацієнта (принаймні протягом ночі) аж до зникнення відхилень. Виникнення в будь-який момент АВ-блокади III ступеня також має призвести до розширеного моніторингу (принаймні протягом ночі).

Вплив на частоту серцевих скорочень та атріовентрикулярну провідність може повторитися

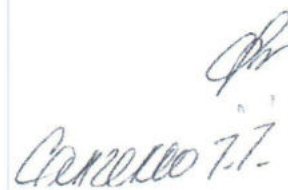
при повторному введенні фінголімоду залежно від тривалості перерви та часу, що минув від початку лікування. Після перерви у лікуванні рекомендується такий самий контроль першої дози, як і на початку лікування (див. розділ 4.2).

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки інверсії зубця Т у дорослих пацієнтів, які отримували терапію фінголімодом. У разі інверсії зубця Т лікар повинен переконатися, що відсутні ознаки або симптоми супутньої ішемії міокарда. При підозрі на ішемію міокарда рекомендується звернутися за консультацією до кардіолога.

Через ризик серйозних порушень ритму або значної брадикардії Фінголімод Аккорд не слід застосовувати пацієнтам із синоатріальною блокадою серця, симптоматичною брадикардією в анамнезі, рецидивуючим синкопе чи зупинкою серця або пацієнтам зі значним подовженням інтервалу QT ($QTc > 470$ мс [дорослі жінки], $QTc > 460$ мс [дівчата] або > 450 мс [дорослі чоловіки і хлопчики]), неконтрольована гіпертензія або тяжке апное сну (див. також розділ 4.3). У таких пацієнтів лікування препаратом Фінголімод Аккорд слід розглядати лише в тому випадку, якщо очікувана користь переважає потенційний ризик, а перед початком лікування слід звернутися за консультацією до кардіолога для визначення найбільш відповідного виду моніторингу. На початку лікування рекомендується проводити розширений моніторинг принаймні протягом ночі (див. також розділ 4.5).

Фінголімод не досліджувався у пацієнтів з аритмією, які потребують лікування антиаритмічними препаратами класу Ia (наприклад, хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол). Антиаритмічні лікарські засоби класів Ia і III були пов'язані з випадками шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes» у пацієнтів з брадикардією (див. розділ 4.3).

Досвід застосування фінголімоду обмежений у пацієнтів, які одночасно отримують бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень (такі як верапаміл або дилтіазем) або інші речовини, які можуть знижувати частоту серцевих скорочень (наприклад, івабрадин, дигоксин, антихолінестератичні засоби або пілокарпін). Оскільки початок лікування фінголімодом також пов'язаний із уповільненням серцевого ритму (див. також розділ 4.8, «Брадїаритмія»), одночасне застосування цих речовин на початку лікування препаратом Фінголімод Аккорд може бути пов'язане з тяжкою брадикардією та блокадою серця. Через потенційний адитивний вплив на частоту серцевих скорочень лікування Фінголімодом Аккорд не слід розпочинати пацієнтам, які одночасно отримують ці речовини (див. також розділ 4.5). У таких пацієнтів доцільність лікування Фінголімодом Аккорд слід розглядати лише в тому випадку, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик. Якщо розглядається питання про лікування препаратом Фінголімод Аккорд, перед початком лікування слід звернутися за порадою до кардіолога щодо переходу на лікарські засоби, що не знижують частоту серцевих скорочень. Якщо лікування, що знижує частоту серцевих скорочень, неможливо припинити, слід звернутися



Handwritten signature and date: 7.7.

за консультацією до кардіолога для визначення відповідного моніторингу першої дози, принаймні рекомендується розширений моніторинг протягом ночі (див. також розділ 4.5).

Інтервал QT

При ретельному дослідженні впливу на інтервал QT із застосуванням доз фінголімоду 1,25 або 2,5 мг у рівноважному стані, коли все ще був присутній негативний хронотропний ефект фінголімоду, лікування фінголімодом призводило до подовження інтервалу QTcI з верхньою межею 90% ДІ $\leq 13,0$ мс. Відсутній дозозалежний зв'язок або зв'язок, залежний від тривалості введення, між фінголімодом та подовженням інтервалу QTcI. Відсутній стабільний сигнал у вигляді збільшення частоти екстремальних значень QTcI, як абсолютних, так і змін від вихідного рівня, пов'язаних із лікуванням фінголімодом.

Клінічна значущість цього ефекту невідома. У дослідженнях розсіяного склерозу клінічно значущих впливів на подовження інтервалу QT не спостерігали, але пацієнтів із ризиком подовження інтервалу QT не включали в клінічні дослідження.

Пацієнтам із відповідними факторами ризику, наприклад, гіпокаліємією або вродженим подовженням інтервалу QT, бажано уникати застосування лікарських засобів, які можуть подовжувати інтервал QT.

Імуносупресивні ефекти

Фінголімод має імуносупресивну дію, що робить пацієнтів схильними до ризику інфекцій, включно із опортуністичними інфекціями, які можуть бути летальними, а також підвищує ризик розвитку лімфом та інших злоякісних новоутворень, особливо шкіри. Лікарі повинні ретельно контролювати стан пацієнтів, особливо тих, у кого є супутні захворювання або відомі фактори ризику, такі як попередня імуносупресивна терапія. У разі наявності підозри такого ризику, лікар повинен розглядати питання про припинення лікування в кожному окремому випадку (див. також розділ 4.4 «Інфекції» та «Новутворення шкіри» і розділ 4.8 «Лімфоми»).

Інфекції

Основним фармакодинамічним ефектом Фінголімоду Аккорд є дозозалежне зниження кількості периферичних лімфоцитів до 20-30 % від вихідних значень. Це пов'язано з оборотною секвестрацією лімфоцитів у лімфоїдних тканинах (див. розділ 5.1).

Перед початком лікування Фінголімодом Аккорд необхідно зробити свіжий загальний аналіз крові (ЗАК) (тобто протягом останніх 6-ти місяців або після припинення попередньої терапії). Також рекомендується періодично проводити аналіз ЗАК під час лікування, на 3-му місяці і принаймні раз на рік після цього, а також у разі ознак інфекції. Абсолютна

кількість лімфоцитів $<0,2 \times 10^9/\text{л}$, у разі підтвердження, має призвести до припинення лікування до нормалізації цього показника, оскільки в клінічних дослідженнях лікування фінголімодом припиняли у пацієнтів з абсолютною кількістю лімфоцитів $<0,2 \times 10^9/\text{л}$.

У пацієнтів із тяжкою активною інфекцією початок лікування Фінголімодом Аккорд слід відкласти до одужання.

Вплив Фінголімоду Аккорд на імунну систему може підвищити ризик інфекцій, у тому числі опортуністичних (див. розділ 4.8). У пацієнтів із симптомами інфекції під час лікування слід застосовувати ефективні діагностичні та терапевтичні стратегії. Під час оцінки стану пацієнта з підозрою на інфекцію, яка може бути серйозною, слід розглянути питання про направлення такого пацієнта до лікаря, який має досвід лікування інфекцій. Під час лікування пацієнти повинні бути проінструктовані про те, щоб негайно повідомляти лікаря про симптоми інфекції.

Якщо у пацієнта розвивається серйозна інфекція, слід розглянути питання про призупинення прийому препарату Фінголімод Аккорд, і перед поновленням лікування слід розглянути співвідношення користь/ризик терапії.

Виведення фінголімоду після припинення терапії може тривати до двох місяців, тому слід продовжувати ретельно контролювати стан пацієнта на наявність інфекцій протягом цього періоду. Пацієнтів слід попросити повідомляти про симптоми інфекції впродовж періоду до 2-х місяців після припинення прийому фінголімоду.

Герпетична вірусна інфекція

У різні моменти часу протягом періоду лікування препаратом Фінголімод Аккорд реєструвалися серйозні, небезпечні для життя, а іноді й летальні випадки енцефаліту, менінгіту або менінгоенцефаліту, спричиненого вірусами простого герпесу та вітряної віспи. У разі розвитку герпетичного енцефаліту, менінгіту або менінгоенцефаліту прийом препарату Фінголімод Аккорд слід припинити та призначити відповідне лікування такої інфекції.

Перед початком лікування препаратом Фінголімод Аккорд необхідно оцінити стан пацієнтів на наявність імунітету до вітряної віспи. Перед початком терапії фінголімодом пацієнтам без підтвердженої медичним працівником наявності в анамнезі вітряної віспи або документації, що засвідчує проходження повного курсу вакцинації вакциною проти вітряної віспи, рекомендується пройти тестування на антитіла до вірусу вітряної віспи (ВВВ). Перед початком лікування препаратом Фінголімод Аккорд пацієнтам із відсутністю антитіл рекомендовано пройти повний курс вакцинації з використанням вакцини проти вітряної віспи (див. розділ 4.8). Початок лікування фінголімодом слід відкласти на 1 місяць, щоб досягти повного ефекту від вакцинації.

Криптококовий менінгіт

Повідомлялося про випадки криптококового менінгіту (грибкової інфекції), іноді з летальними наслідками, у період післяреєстраційного спостереження, приблизно через 2-3 роки лікування, хоча точний зв'язок із тривалістю лікування невідомий (див. розділ 4.8). Пацієнти із симптомами та ознаками, що відповідають криптококовому менінгіту (наприклад, головний біль, що супроводжується психічними змінами, такими як сплутаність свідомості, галюцинації та/або зміни особистості), повинні пройти негайне діагностичне обстеження. Якщо діагностовано криптококовий менінгіт, прийом фінголімоду слід припинити та розпочати відповідне лікування. Якщо є виправданим повторне призначення фінголімоду, необхідно провести багатопрофільну консультацію (тобто із залученням інфекціоніста).

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Після реєстрації фінголімоду під час лікування повідомлялося про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) (див. розділ 4.8). ПМЛ – це опортуністична інфекція, спричинена вірусом Джона Каннінгема (ВДК), яка може бути смертельною або призвести до тяжкої інвалідності. Випадки ПМЛ мали місце приблизно через 2-3 роки монотерапії без попереднього впливу наталізумабу. Хоча передбачуваний ризик, ймовірно, збільшується із зростанням кумулятивного впливу з часом, точний зв'язок із тривалістю лікування невідомий. Додаткова кількість випадків ПМЛ мала місце у пацієнтів, які раніше отримували наталізумаб, що має відомий зв'язок із ПМЛ. ПМЛ може виникнути лише за наявності інфекції ВДК. Якщо проводиться тестування на ВДК, слід враховувати, що вплив лімфопенії на точність тесту на антитіла до ВДК у пацієнтів, які отримували фінголімод, не вивчався. Слід також зазначити, що негативний тест на антитіла до ВДК не виключає можливості подальшої інфекції ВДК. Перед початком лікування фінголімодом має бути наявний вихідний знімок МРТ (зроблений зазвичай впродовж 3-х місяців) як референс. Відхилення на МРТ можуть бути помітними до появи клінічних ознак або симптомів. Під час регулярної процедури МРТ (відповідно до національних та місцевих рекомендацій) лікарі повинні звертати увагу на ураження, що супроводжують ПМЛ. МРТ може розглядатися як частина посиленних заходів з контролю у пацієнтів з підвищеним ризиком ПМЛ.

Повідомлялося про випадки безсимптомної ПМЛ, діагностовані на основі результатів МРТ та позитивного тесту на ДНК ВДК у спинномозковій рідині пацієнтів, які отримували фінголімод. При підозрі на ПМЛ слід негайно провести МРТ з метою діагностики, а лікування фінголімодом слід призупинити до виключення наявності ПМЛ.

Інфікування вірусом папіломи людини

Протягом терміну післяреєстраційного спостереження повідомлялося про інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ), з такими симптомами, як папілома, дисплазія, бородавки та рак, пов'язаний з ВПЛ, під час лікування фінголімодом (див. розділ 4.8). Через

імуносупресивні властивості фінголімоду перед початком лікування фінголімодом слід розглянути доцільність вакцинації проти ВПЛ з урахуванням рекомендацій щодо вакцинації. Відповідно до стандартів лікування рекомендований скринінг на рак, включно із тестом Папаніколау.

Макулярний набряк

У 0,5% пацієнтів, які отримували фінголімод у дозі 0,5 мг, повідомлялося про макулярний набряк з наявністю або відсутністю симптомів з боку органу зору, що розвивався переважно протягом перших 3-4 місяців терапії (див. розділ 4.8). Тому рекомендується проводити офтальмологічне обстеження через 3-4 місяці після початку лікування. Якщо пацієнти повідомляють про порушення зору в будь-який час протягом терміну лікування, слід провести оцінку стану очного дна, включно із макулою (жовтою плямою).

Пацієнти з увеїтом в анамнезі та пацієнти з цукровим діабетом мають підвищений ризик макулярного набряку (див. розділ 4.8). Фінголімод не досліджувався у пацієнтів з розсіяним склерозом і супутнім цукровим діабетом. Пацієнтам із розсіяним склерозом із цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі рекомендується пройти офтальмологічне обстеження перед початком терапії та проходити подальші обстеження під час лікування.

Продовження лікування у пацієнтів з макулярним набряком не оцінювалося. Рекомендується припинити прийом препарату Фінголімод Аккорд, якщо у пацієнта розвинувся макулярний набряк. Рішення про те, чи слід відновлювати терапію після усунення макулярного набряку, має враховувати потенційні переваги та ризики для окремого пацієнта.

Ураження печінки

Повідомлялося про підвищення активності печінкових ферментів, зокрема аланінамінотрансферази (АЛТ), але також гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували фінголімод. Також повідомлялося про деякі випадки гострої печінкової недостатності, що потребували трансплантації печінки, та клінічно значущого ураження печінки. Ознаки ураження печінки, включно із помітним підвищенням рівня печінкових ферментів у сироватці крові та підвищенням загального білірубіну, з'явилися вже через десять днів після першої дози; про них також повідомлялося після тривалого застосування препарату. У клінічних дослідженнях підвищення АЛТ, що в 3 рази або більше перевищувало верхню межу норми (ВМН), спостерігалось у 8,0 % дорослих пацієнтів, які отримували фінголімод у дозі 0,5 мг, порівняно з 1,9 % пацієнтів, які отримували плацебо. Перевищення ВМН у 5 разів відбулося у 1,8 % пацієнтів, які отримували фінголімод, і 0,9% пацієнтів, які отримували плацебо. У клінічних дослідженнях прийом фінголімоду припиняли, якщо підвищення в 5 разів перевищувало ВМН. У деяких пацієнтів після повторного лікування відбулося повторне підвищення рівня трансаміназ печінки, що підтверджує зв'язок цього

явища з фінголімодом. У клінічних дослідженнях підвищення рівня трансаміназ спостерігалось в будь-який час лікування, хоча здебільшого воно відбувалося протягом перших 12-ти місяців. Рівні трансаміназ у сироватці крові нормалізувалися приблизно через 2 місяці після припинення прийому фінголімоду.

Застосування фінголімоду не досліджувалося у пацієнтів із уже наявним тяжким ураженням печінки (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю), і його не слід застосовувати цим пацієнтам (див. розділ 4.3).

Через імуносупресивні властивості фінголімоду початок лікування у пацієнтів з активним вірусним гепатитом слід відкласти до повного одужання.

До початку лікування повинні бути доступні свіжі (тобто отримані протягом останніх 6-ти місяців) результати вимірювань рівнів трансаміназ і білірубину. За відсутності клінічних симптомів, слід контролювати рівень трансаміназ печінки та білірубину в сироватці крові на 1-му, 3-му, 6-му, 9-му та 12-му місяці терапії та періодично після цього, поки не мине 2 місяці після припинення прийому препарату Фінголімод Аккорд. За відсутності клінічних симптомів, якщо рівень трансаміназ печінки перевищує ВМН більш ніж в 3 рази, але менше ніж у 5 разів без підвищення рівня білірубину в сироватці, слід проводити більш частий моніторинг, включно із вимірюванням сироваткового білірубину та лужної фосфатази (ЛФ), щоб визначити, чи відбувається подальше підвищення, та перевірити, чи має місце альтернативна етіологія печінкової дисфункції. Якщо рівень трансаміназ печінки принаймні в 5 разів перевищує ВМН або принаймні в 3 рази перевищує ВМН, у комплексі з будь-яким підвищенням рівня білірубину в сироватці крові, прийом препарату Фінголімод Аккорд слід припинити. Необхідно продовжувати моніторинг стану печінки. Якщо показники сироватки крові повертаються до норми (у тому числі якщо виявлено альтернативну причину дисфункції печінки), застосування препарату Фінголімод Аккорд може бути відновлено на основі ретельної оцінки співвідношення користь/ризик для пацієнта.

Пацієнтам, у яких з'являються симптоми, що свідчать про порушення функції печінки, такі як нудота, блювання, біль у животі, втома, анорексія чи жовтяниця та/або темний колір сечі, що не пояснюються іншими причинами, слід негайно перевірити рівень печінкових ферментів та білірубину, і лікування слід припинити, якщо підтверджено значне ураження печінки. Лікування не слід відновлювати, якщо не буде встановлено вірогідну альтернативну етіологію ознак і симптомів ураження печінки.

Незважаючи на відсутність даних, які б підтвердили, що пацієнти з наявними захворюваннями печінки мають підвищений ризик зростання показників функції печінки під час прийому фінголімоду, пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки в анамнезі слід бути обережними при застосуванні препарату Фінголімод Аккорд.

Перешкода для серологічних досліджень

Оскільки фінголімод знижує кількість лімфоцитів у крові шляхом їхнього перерозподілу у вторинних лімфоїдних органах, кількість лімфоцитів периферичної крові не може бути використана для оцінки стану підгрупи лімфоцитів у пацієнта, який отримував лікування препаратом Фінголімод Аккорд. Лабораторні дослідження із застосуванням циркулюючих мононуклеарних клітин вимагають більших об'ємів крові через зменшення кількості циркулюючих лімфоцитів.

Вплив на артеріальний тиск

Пацієнти з гіпертензією, яка не піддається контролю лікарськими засобами, були виключені з участі в передреєстраційних клінічних дослідженнях, тому пацієнтам з неконтрольованою гіпертензією, які отримують лікування Фінголімодом Аккорд, показана особлива обережність.

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу у пацієнтів, які отримували фінголімод у дозі 0,5 мг, спостерігалось підвищення систолічного тиску в середньому приблизно на 3 мм рт.ст. і діастолічного тиску приблизно на 1 мм рт.ст., яке вперше було виявлено приблизно через 1 місяць після початку лікування та зберігалось при продовженні лікування. У дворічному плацебо-контрольованому дослідженні гіпертензія була зареєстрована як побічне явище у 6,5% пацієнтів, які отримували фінголімод 0,5 мг, і у 3,3% пацієнтів, які отримували плацебо. Тому під час лікування необхідно регулярно контролювати артеріальний тиск.

Вплив на дихальну систему

Незначне дозозалежне зниження значень об'єму форсованого видиху (ОФВ1) та дифузійної здатності за монооксидом вуглецю (DLCO) спостерігалось при лікуванні фінголімодом, починаючи з 1-го місяця та залишаючись стабільним надалі. Слід з обережністю застосовувати Фінголімод Аккорд пацієнтам із тяжкими респіраторними захворюваннями, фіброзом легень та хронічною обструктивною хворобою легень (див. розділ 4.8).

Синдром задньої оборотної енцефалопатії

Повідомлялося про рідкісні випадки синдрому задньої оборотної енцефалопатії (СЗОЕ) при застосуванні дози 0,5 мг у клінічних дослідженнях та в умовах післяреєстраційного спостереження (див. розділ 4.8). Симптоми, про які повідомлялося, включали раптовий початок тяжкого головного болю, нудоту, блювання, зміну психічного стану, порушення зору та судоми. Симптоми СЗОЕ зазвичай оборотні, але можуть перерости в ішемічний інсульт або крововилив у мозок. Запізнення в діагностиці та лікуванні може призвести до необоротних неврологічних наслідків. Якщо є підозра на СЗОЕ, прийом препарату Фінголімод Аккорд слід припинити.

Попереднє лікування імуносупресивними або імуномодулюючими засобами

Досліджень щодо оцінки ефективності та безпеки фінголімоду при переході пацієнтів із лікування терифлуномідом, диметилфумаратом або алетмузумабом на фінголімод не проводилось. При переході пацієнтів з іншого лікування, що модифікує захворювання, на Фінголімод Аккорд, необхідно враховувати період напіввиведення та механізм дії іншого препарату, щоб уникнути адитивного впливу на імунну систему та водночас мінімізувати ризик реактивації захворювання. Перед початком застосування препарату Фінголімод Аккорд рекомендується виконати повний аналіз крові, щоб переконатися, що вплив на імунну систему попередньої терапії (тобто цитопенія) зник.

Як правило, застосування препарату Фінголімод Аккорд можна розпочинати відразу після припинення прийому інтерферону або глатирамеру ацетату.

Для диметилфумарату період вимивання повинен бути достатнім, щоб нормалізувалися показники загального аналізу крові, до початку лікування препаратом Фінголімод Аккорд.

Через тривалий період напіввиведення наталізумабу, виведення зазвичай займає до 2-3 місяців після припинення прийому. Терифлуномід також повільно виводиться з плазми. Без процедури прискореної елімінації виведення терифлуноміду з плазми може тривати від кількох місяців до 2-х років. Рекомендується процедура прискореного виведення, як визначено в Короткій характеристиці лікарського засобу для терифлуноміду, або, як альтернатива, період вимивання не повинен бути коротшим за 3,5 місяці. Потрібно виявляти обережність щодо потенційного впливу на імунну систему супутніх лікарських засобів при переході пацієнтів з наталізумабу або терифлуноміду на Фінголімод Аккорд.

Алетмузумаб має глибокий і тривалий імуносупресивний ефект. Оскільки фактична тривалість цього ефекту невідома, розпочинати лікування Фінголімодом Аккорд після алетмузумабу не рекомендується, якщо користь від такого лікування явно не переважає ризику для окремого пацієнта.

Рішення про тривале супутнє лікування кортикостероїдами слід приймати після ретельного розгляду цього питання.

Одночасне застосування з потужними індукторами CYP450

Комбінацію фінголімоду з потужними індукторами CYP450 слід застосовувати з обережністю. Одночасне застосування із звіробоем не рекомендується (див. розділ 4.5).

Злоякісні утворення

Злоякісні утворення шкіри

У пацієнтів, які отримували фінголімод, повідомлялося про базальноклітинний рак (БКР) та інші новоутворення шкіри, включно зі злоякісною меланою, плоскоклітинною карциномою, саркомою Капоші та клітинною карциномою Меркеля (див. розділ 4.8). Обов'язковою є пильність щодо уражень шкіри, і рекомендується проводити медичний огляд шкіри на початку лікування, а потім кожні 6–12 місяців з урахуванням клінічних висновків. При виявленні підозрілих уражень пацієнта слід направити до дерматолога.

Оскільки існує потенційний ризик злоякісних новоутворень шкіри, пацієнтів, які лікуються фінголімодом, слід застерігати від впливу сонячного світла без захисту. Ці пацієнти не повинні отримувати супутню фототерапію з УФ-В-опроміненням або ПУВА-фотохіміотерапією.

Лімфоми

У клінічних дослідженнях та протягом періоду післяреєстраційного спостереження спостерігалися випадки лімфоми (див. розділ 4.8). Повідомлені випадки були гетерогенними за своєю природою, в основному були представлені неходжкінською лімфою, включно з В-клітинними та Т-клітинними лімфомами. Спостерігалися випадки шкірної Т-клітинної лімфоми (грибоподібний мікоз). Також спостерігався летальний випадок В-клітинної лімфоми з позитивним результатом аналізу на вірус Епштейна-Барр (EBV). При підозрі на лімфому слід припинити застосування препарату Фінголімод Аккорд.

Жінки репродуктивного віку

Через ризик для плоду фінголімод протипоказаний під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції. Перед початком лікування жінки репродуктивного віку повинні бути поінформовані про цей ризик для плоду, повинні мати негативний результат тесту на вагітність і використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 2-х місяців після припинення лікування (див. розділи 4.3 і 4.6, а також інформацію, що міститься в Інформаційному пакеті для лікаря).

Великі ураження

Протягом періоду післяреєстраційного спостереження повідомлялося про рідкісні випадки великих («тумефактивних») уражень, пов'язаних із рецидивом розсіяного склерозу. У разі тяжких рецидивів необхідно провести МРТ, щоб виключити наявність тумефактивних уражень. Припинення лікування має розглядатися лікарем у кожному конкретному випадку з урахуванням індивідуальних переваг та ризиків.

Відновлення активності захворювання (відновлення симптомів) після відміни фінголімоду

В умовах післяреєстраційного спостереження у деяких пацієнтів, які припиняли прийом

фінголімоду, рідко спостерігалось тяжке загострення захворювання. Зазвичай це спостерігалось протягом 12-ти тижнів після припинення прийому фінголімоду, але також повідомлялося протягом періоду до 24-х тижнів після припинення прийому фінголімоду. Тому під час припинення терапії фінголімодом необхідна обережність. Якщо визнається необхідним припинення прийому фінголімоду, слід враховувати можливість рецидиву надзвичайно високої активності захворювання та спостерігати за пацієнтами на предмет наявності відповідних ознак і симптомів, а також при необхідності розпочинати відповідне лікування (див. розділ «Припинення терапії» нижче).

Припинення терапії

Якщо прийнято рішення припинити лікування препаратом Фінголімод Аккорд, необхідний 6-тижневий інтервал без терапії, виходячи з періоду напіввиведення, для виведення фінголімоду з кровообігу (див. розділ 5.2). Кількість лімфоцитів у більшості пацієнтів поступово повертається до норми протягом 1-2 місяців після припинення терапії (див. розділ 5.1), хоча у деяких пацієнтів повне відновлення може тривати значно довше. Початок застосування інших видів терапії протягом цього інтервалу призведе до одночасного впливу фінголімоду. Застосування імунодепресантів незабаром після припинення прийому Фінголімоду Аккорд може призвести до адитивного впливу на імунну систему, тому необхідна обережність.

Також слід дотримуватися обережності при припиненні терапії фінголімодом через ризик відновлення симптомів (див. «Відновлення активності захворювання (відновлення симптомів) після відміни фінголімоду» вище). Якщо визнається необхідним припинення прийому Фінголімоду Аккорд, протягом цього часу слід спостерігати за станом пацієнтів на предмет відповідних ознак можливого відновлення.

Діти

Профіль безпеки у дітей подібний до такого у дорослих, тому застереження та запобіжні заходи для дорослих також стосуються й дітей.

Зокрема, у разі призначення препарату Фінголімод Аккорд дітям, необхідно звернути увагу на таке:

- Під час введення першої дози слід дотримуватися запобіжних заходів (див. «Брадиаритмія» вище). При переході з добової дози 0,25 мг на добову дозу 0,5 мг рекомендуються ті ж самі запобіжні заходи, що й для першої дози.
- У контрольованому дослідженні D2311 за участю дітей повідомлялося про випадки судом, тривоги, пригніченого настрою та депресії, що проявлялися з більшою частотою у пацієнтів, які отримували фінголімод, ніж у пацієнтів, які отримували інтерферон бета-1a. Необхідна обережність у цій підгрупі населення (див. підрозділ «Діти» у розділі 4.8).
- У дітей, які приймали фінголімод, відзначалися ізольовані випадки слабого підвищення білірубину.

- Пацієнтам-дітям рекомендується завершити всі щеплення відповідно до чинних рекомендацій щодо імунізації перед початком терапії препаратом Фінголімод Аккорд (див. розділ «Інфекції» вище).
- Існують дуже обмежені дані щодо дітей віком від 10–12 років, вагою менше 40 кг або зі стадією < 2 за шкалою Таннера (див. розділи 4.8 та 5.1). У цих підгрупах необхідна обережність через дуже обмежені знання, доступні під час клінічного дослідження.
- Дані щодо довгострокової безпеки для дітей відсутні.

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Протипухлинна, імуномодулююча або імуносупресивна терапія

Протипухлинну, імуномодулюючу або імуносупресивну терапію не слід застосовувати одночасно з препаратом через ризик адитивного впливу на імунну систему (див. розділи 4.3 та 4.4).

Також слід бути обережними при переході пацієнтів з терапевтичних засобів тривалої дії, що мають вплив на імунну систему, наприклад наталізумаб, терифлуномід або мітоксантрон (див. розділ 4.4). У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу супутнє лікування рецидивів коротким курсом кортикостероїдів не було пов'язано зі збільшенням частоти інфекцій.

Вакцинація

Вакцинація може бути менш ефективною під час та протягом двох місяців після лікування Фінголімодом Аккорд. Використання живих ослаблених вакцин може спричинити ризик інфекцій, тому його слід уникати (див. розділи 4.4 та 4.8).

Речовини, що викликають брадикардію

Фінголімод досліджувався у комбінації з атенололом та дилтіаземом. У разі застосування фінголімоду з атенололом у дослідженні взаємодії на здорових добровольцях спостерігалось додаткове зниження частоти серцевих скорочень на 15% на початку лікування фінголімодом, чого не спостерігалось для дилтіазему. Лікування Фінголімодом Аккорд не слід починати у пацієнтів, які отримують бета-блокатори або інші речовини, які можуть знижувати частоту серцевих скорочень, такі як антиаритмічні засоби класу Ia і III, блокатори кальцієвих каналів (зокрема верапаміл або дилтіазем), івабрадин, дигоксин, антихолінестеразні засоби або пілокарпін, через потенційний адитивний вплив на частоту серцевих скорочень (див. розділи 4.4 та 4.8). Якщо у таких пацієнтів розглядається можливість лікування препаратом Фінголімод Аккорд, слід звернутися за порадою до кардіолога щодо переходу на лікарські засоби, які не знижують частоту серцевих скорочень, або застосування відповідного моніторингу на початку лікування – рекомендується

здійснювати моніторинг принаймні протягом ночі, якщо застосування лікарських засобів, що знижують ЧСС, не можна припинити.

Фармакокінетичний вплив інших речовин на фінголімод

Фінголімод метаболізується переважно ферментом CYP4F2. Інші ферменти, такі як CYP3A4, також можуть брати участь у його метаболізмі, особливо у разі сильної індукції CYP3A4. Не очікується, що потужні інгібітори білків-транспортів впливатимуть на утилізацію фінголімоду. Одночасне застосування фінголімоду з кетоназолом призводило до збільшення впливу фінголімоду та фінголімоду фосфату (за даними площі під кривою концентрація-час AUC) у 1,7 рази за рахунок пригнічення CYP4F2. Слід бути обережними з речовинами, які можуть пригнічувати CYP3A4 (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, деякі макроліди, такі як кларитроміцин або телітроміцин).

Одночасне застосування карбамазепіну в дозі 600 мг двічі на добу у рівноважному стані та однократної дози фінголімоду 2 мг знижували AUC фінголімоду та його метаболіту приблизно на 40%. Інші потужні індуктори ферменту CYP3A4, наприклад рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн, ефавіренз та звіробій, можуть знижувати площу AUC фінголімоду та його метаболіту принаймні такою самою мірою. Оскільки це потенційно може погіршити ефективність, їхнє одночасне застосування рекомендується з обережністю. Проте одночасне застосування зв звіробоєм не рекомендується (див. розділ 4.4).

Фармакокінетичний вплив фінголімоду на інші речовини

Малоймовірна взаємодія фінголімоду з речовинами, які в основному розщеплюються ферментами CYP450 або субстратами основних білків-переносників.

Одночасне застосування фінголімоду з циклоспорином не викликало жодних змін у впливі циклоспорину або фінголімоду. Тому не очікується, що фінголімод змінюватиме фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами CYP3A4.

Одночасне застосування фінголімоду з пероральними контрацептивами (етинілестрадіол та левоноргестрел) не спричинило жодних змін у впливі пероральних контрацептивів. Досліджень взаємодії з пероральними контрацептивами, що містять інші прогестагени, не проводили, однак впливу фінголімоду на їхню дію не очікується.

4.6 Фертильність, застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку/Контрацепція у жінок

Фінголімод протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не використовують

ефективні засоби контрацепції (див. розділ 4.3). Тому перед початком лікування у жінок репродуктивного віку необхідно отримати негативний результат тесту на вагітність та надати консультацію щодо серйозного ризику для плоду. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 2-х місяців після припинення прийому препарату Фінголімод Аккорд, оскільки після припинення лікування фінголімод виводиться з організму протягом приблизно 2-х місяців (див. розділ 4.4).

Конкретні заходи також описані в Інформаційному пакеті лікаря. Ці заходи необхідно взяти до призначення фінголімоду жінкам та під час лікування.

У разі припиненні терапії фінголімодом для планування вагітності слід враховувати можливе повернення активності захворювання (див. Розділ 4.4).

Вагітність

Виходячи з досвіду, отриманого у людей, дані післяреєстраційного спостереження свідчать про те, що застосування фінголімоду асоціюється з 2-кратним підвищенням ризику серйозних вроджених вад розвитку плоду під час вагітності порівняно з частотою, що спостерігається у загальній популяції (2–3%; дослідження EUROCAT).

Найчастіше повідомлялося про такі серйозні вади розвитку:

- Вроджені вади серця, такі як дефекти міжпередсердної та шлуночкової перегородки, тетрада Фалло
- Порушення функції нирок
- Аномалії опорно-рухового апарату

Дані щодо впливу фінголімоду на пологи та процес дітонародження відсутні.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, включно із втратою плода та дефектами органів, зокрема такими, як стійкий артеріальний стовбур та дефект міжшлуночкової перегородки (див. розділ 5.3). Крім того, відомо, що рецептор, на який впливає фінголімод (рецептор сфінгозин-1-фосфату), бере участь у формуванні судин під час ембріогенезу.

Отже, фінголімод протипоказаний під час вагітності (див. розділ 4.3). За 2 місяці до планування вагітності застосування фінголімоду слід припинити (див. розділ 4.4). Якщо жінка завагітніла протягом терміну лікування, прийом фінголімоду необхідно припинити. Необхідно надати медичну консультацію щодо ризику шкідливого впливу, пов'язаного з лікуванням, на плід, та провести ультразвукове дослідження.

Годування груддю

Фінголімод виділявся з молоком тварин, які отримували препарат у період лактації (див. розділ 5.3). Через можливість серйозних побічних реакцій на фінголімод у немовлят, яких вигодовують груддю, жінки, що отримують Фінголімод Аккорд, не повинні годувати груддю.

Фертильність

Дані доклінічних досліджень не свідчать про те, що фінголімод може бути пов'язаний із підвищеним ризиком зниження фертильності (див. розділ 5.3).

4.7. Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами

Фінголімод не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Однак на початку лікування іноді можуть виникати запаморочення або сонливість. На початку лікування препаратом Фінголімод Аккорд рекомендується спостерігати за пацієнтами протягом 6-ти годин (див. розділ 4.4 «Брадиаритмія»).

4.8. Небажані ефекти

Підсумок профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями (частота $\geq 10\%$) при застосуванні дози 0,5 мг були головний біль (24,5 %), підвищення рівня печінкових ферментів (15,2 %), діарея (12,6 %), грип (12,3 %), грип (11,4 %), синусит (10,9 %) та біль у спині (10,0 %).

Табличний перелік побічних реакцій

Нижче наведені побічні реакції, про які повідомлялося в ході клінічних випробувань, а також отримані протягом періоду післяреєстраційного спостереження зі спонтанних повідомлень про клінічні випадки або описані в літературі. Вони були класифіковані за частотою таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); дуже рідкісні ($< 1/10\ 000$); частота невідома (її неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Розглянуто 27.08

Інфекції та інвазії	
Дуже часті:	Грип Синусит
Часті:	Інфекція, спричинена вірусом герпесу Бронхіт Різнокольоровий лишай
Нечасті:	Пневмонія
Частота невідома:	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛІ)** Криптококові інфекції**
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включно з кістами і поліпами)	
Часті:	Базальноклітинна карцинома
Нечасті:	Злоякісна меланома****
Рідкісні:	Лімфома*** Плоскоклітинна карцинома****
Дуже рідкісні:	Саркома Капоші****
Частота невідома:	Карцинома з клітин Меркеля***
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	
Часті:	Лімфопенія Лейкопенія
Нечасті:	Тромбоцитопенія
Частота невідома:	Аутоімунна гемолітична анемія*** Периферійні набряки***
Порушення з боку імунної системи	
Частота невідома:	Реакції гіперчутливості, включно з висипом, кропив'янкою та ангіоневротичним набряком на початку лікування***
Психічні розлади	
Часті:	Депресія
Нечасті:	Депресивний настрій
Порушення з боку нервової системи	
Дуже часті:	Головний біль
Часті:	Запаморочення Мігрень
Нечасті:	Судоми
Рідкісні:	Синдром задньої оборотної енцефалопатії (СЗОЕ)*
Частота невідома:	Тяжке загострення захворювання після відміни фінголімоду***
Порушення з боку органу зору	
Часті:	Розмитість зору
Нечасті:	Макулярний набряк
Порушення з боку серця	

В. Мельник

Часті:	Брадикардія Атріовентрикулярна блокада
Дуже рідкісні:	Інверсія зубця Т***
Порушення з боку судин	
Часті:	Гіпертонія
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	
Дуже часті:	Кашель
Часті:	Диспное
Порушення з боку кишково-шлункового тракту	
Дуже часті:	Діарея
Нечасті:	Нудота***
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	
Частота невідома:	Гостра печінкова недостатність***
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Часті:	Екзема Алопеція Свербіж
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	
Дуже часті:	Біль у спині
Часті:	Міалгія Артралгія
Загальні розлади та порушення у місці введення	
Часті:	Астенія
Дослідження	
Дуже часті:	Підвищення рівнів печінкових ферментів (підвищення рівнів аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, аспаратамінотрансферази)
Часті:	Зниження маси тіла*** Підвищення рівня тригліцеридів у крові
Нечасті:	Зниження рівня нейтрофілів
* Визначення категорії частоти ґрунтувалося на оцінці впливу фінголімоду на приблизно 10 000 пацієнтів у всіх клінічних дослідженнях.	
** Повідомлення про ПМЛ та криптококові інфекції (включно з випадками криптококового менінгіту) надходили у період післяреєстраційного спостереження (див. розділ 4.4).	
*** Побічні реакції за даними спонтанних повідомлень та літератури	
**** Визначення категорії частоти та оцінки ризику ґрунтувалося на оцінках впливу фінголімоду 0,5 мг на понад 24 000 пацієнтів у всіх клінічних дослідженнях.	

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу загальна частота інфекцій (65,1 %) у разі застосування дози 0,5 мг була подібна до плацебо. Проте інфекції нижніх дихальних шляхів, насамперед бронхіт і меншою мірою герпетична інфекція та пневмонія, частіше зустрічалися у пацієнтів, які отримували фінголімод.

Повідомлялося про деякі випадки дисемінованої герпетичної інфекції, включно з летальними випадками, навіть при застосуванні дози 0,5 мг.

В умовах післяреєстраційного спостереження надходили повідомлення про випадки інфікування умовно-патогенними мікроорганізмами, такими як вірусні (наприклад, вірус вітряної віспи [ВВВ], вірус Джона Каннінгема [ВДК], що спричиняє прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, вірус простого герпесу [ВПГ]), грибкові (наприклад, криптококи, включно із криптококовим менінгітом) або бактеріальні (наприклад, атипична мікобактерія), деякі з яких мали летальні наслідки (див. розділ 4.4).

Повідомлялося про інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ), що спричиняв папіломи, дисплазію, бородавки та рак, пов'язаний з ВПЛ, під час лікування фінголімодом протягом періоду післяреєстраційного спостереження (див. розділ 4.4). Через імуносупресивні властивості фінголімоду перед початком лікування фінголімодом слід розглянути доцільність вакцинації проти ВПЛ з урахуванням рекомендацій щодо вакцинації. Відповідно до стандартів лікування рекомендоване проведення скринінгу на рак, включно із тестом Папаніколау.

Макулярний набряк

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу макулярний набряк виникав у 0,5 % пацієнтів, які отримували рекомендовану дозу препарату 0,5 мг, і у 1,1 % пацієнтів, які отримували вищу дозу 1,25 мг. Більшість випадків виникли протягом перших 3-4 місяців терапії. Деякі пацієнти мали нечіткість зору або зниження гостроти зору, але інші випадки були безсимптомними, і захворювання діагностували під час звичайного офтальмологічного огляду. Макулярний набряк, як правило, зменшувався або зникав спонтанно після припинення лікування. Ризик рецидиву після відновлення лікування не оцінювався.

Частота макулярного набряку збільшується у пацієнтів з розсіяним склерозом з увеїтом в анамнезі (17 % з увеїтом в анамнезі проти 0,6 % без увеїту в анамнезі). Фінголімод не досліджували у пацієнтів із розсіяним склерозом і цукровим діабетом – захворюванням, яке пов'язане з підвищеним ризиком макулярного набряку (див. розділ 4.4). У клінічних дослідженнях пацієнтів із трансплантованою ниркою, у яких брали участь пацієнти з цукровим діабетом, терапія фінголімодом у дозах 2,5 мг та 5 мг призводила до 2-кратного

збільшення частоти макулярного набряку.

Брадикардія

Початок лікування призводить до тимчасового зниження частоти серцевих скорочень, а також може бути пов'язаний із затримкою атріовентрикулярної провідності. У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу максимальне зниження частоти серцевих скорочень спостерігалось протягом 6-ти годин після початку лікування зі зниженням середньої частоти серцевих скорочень на 12-13 ударів на хвилину для фінголімоду 0,5 мг. Частота серцевих скорочень нижче 40 ударів на хвилину у дорослих і нижче 50 ударів на хвилину у дітей рідко спостерігалася у пацієнтів, які приймали фінголімод у дозі 0,5 мг. Середня частота серцевих скорочень поверталася до вихідного рівня впродовж 1 місяця тривалого лікування. Брадикардія загалом протікала безсимптомно, але у деяких пацієнтів спостерігалися симптоми від легкого до помірного ступеня, включно із гіпотензією, запамороченням, втомою та/або серцебиттям, які зникали протягом перших 24-х годин після початку лікування (див. також розділи 4.4 та 5.1).

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу атріовентрикулярна блокада I ступеня (подовжений інтервал PR на ЕКГ) виявлялася після початку лікування у дорослих та дітей. У клінічних дослідженнях за участю дорослих вона спостерігалася у 4,7 % пацієнтів, які отримували фінголімод 0,5 мг, у 2,8 % пацієнтів, які отримували внутрішньом'язовий інтерферон бета-1a, і у 1,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Атріовентрикулярна блокада II ступеня була виявлена менш ніж у 0,2 % дорослих пацієнтів, які отримували фінголімод 0,5 мг. Протягом післяреєстраційного періоду надходили окремі повідомлення про тимчасову повну АВ-блокаду, що зникла спонтанно, протягом шестигодинного періоду моніторингу після першої дози фінголімоду. Пацієнти одужували спонтанно. Порушення провідності, що спостерігалися як у клінічних дослідженнях, так і протягом післяреєстраційного періоду, як правило, були тимчасовими, безсимптомними та зникали протягом перших 24-х годин після початку лікування. Хоча більшість пацієнтів не потребували медичного втручання, один пацієнт, який використовував фінголімод у дозі 0,5 мг, отримував ізопреналін для лікування безсимптомної атріовентрикулярної блокади Мобітца I другого ступеня.

Протягом періоду післяреєстраційного спостереження впродовж 24-х годин після першої дози мали місце окремі явища з відстроченим початком, включно із транзиторною асистолією та смертю без підтверджених причин. Аналіз цих випадків був ускладнений прийомом супутніх лікарських засобів та/або наявними захворюваннями. Зв'язок таких явищ з фінголімодом остаточно не з'ясований.

Артеріальний тиск

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу застосування фінголімоду у дозі 0,5 мг було

пов'язано з підвищенням систолічного тиску в середньому приблизно на 3 мм рт.ст. і діастолічного тиску приблизно на 1 мм рт.ст., що проявляється приблизно через 1 місяць після початку лікування. Це збільшення зберігалось при продовженні лікування. Повідомлялося про артеріальну гіпертензію у 6,5 % пацієнтів, які отримували фінголімод 0,5 мг, і у 3,3 % пацієнтів, які отримували плацебо. У період післяреєстраційного спостереження повідомлялося про випадки артеріальної гіпертензії протягом першого місяця від початку лікування та в перший день лікування, що може вимагати лікування антигіпертензивними засобами або припинення застосування фінголімоду (див. також розділ 4.4 «Ефекти артеріального тиску»).

Функція печінки

Повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів у дорослих і дітей, хворих на розсіяний склероз, які отримували фінголімод. У клінічних дослідженнях у 8,0 % та 1,8 % дорослих пацієнтів, які отримували фінголімод 0,5 мг, спостерігалось безсимптомне підвищення рівня АЛТ у сироватці ≥ 3 x ВМН (верхньої межі норми) та ≥ 5 x ВМН відповідно. Підвищення рівня печінкових трансаміназ повторювалося у деяких пацієнтів після повторного застосування фінголімоду, що підтверджує зв'язок із препаратом. У клінічних дослідженнях підвищення рівня трансаміназ спостерігалось в будь-який період лікування, хоча більшість випадків мали місце протягом перших 12-ти місяців. Рівні АЛТ повернулися до норми приблизно через 2 місяці після припинення лікування. У невеликої кількості пацієнтів (N=10 для дози 1,25 мг, N=2 для дози 0,5 мг), у яких спостерігалось підвищення АЛТ ≥ 5 x ВМН і які продовжували лікування фінголімодом, рівні АЛТ поверталися до норми протягом приблизно 5-ти місяців (див. також розділ 4.4, «Функція печінки»).

Порушення з боку нервової системи

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували фінголімод у вищих дозах (1,25 або 5,0 мг), спостерігалися рідкісні явища з ураженням нервової системи, включно з ішемічними та геморагічними інсультами і неврологічними атипичними розладами, зокрема, подібними до гострого дисемінованого енцефаломієліту (ГДЕМ).

Повідомлялося про випадки судом, у тому числі епілептичний стан, при застосуванні фінголімоду в клінічних дослідженнях та протягом періоду післяреєстраційного спостереження.

Порушення з боку судин

У пацієнтів, які отримували фінголімод у вищих дозах (1,25 мг), спостерігалися поодинокі випадки оклюзійної хвороби периферичних артерій.

Респіраторна система

Під час лікування фінголімодом спостерігалось незначне залежне від дози зниження значень об'єму форсованого видиху (ОФВ1) та дифузійної здатності легень за монооксидом

вуглецю (DLCO), починаючи з 1-го місяця та залишаючись стабільним надалі. На 24-му місяці зниження від вихідних значень у відсотках від прогнозованого ОФВ1 становило 2,7 % для фінголімоду 0,5 мг та 1,2 % для плацебо – різниця, яка зникла після припинення лікування. Для DLCO зниження на 24-му місяці становило 3,3 % для фінголімоду 0,5 мг і 2,7 % для плацебо (див. також розділ 4.4, «Респіраторні ефекти»).

Лімфоми

Спостерігалися випадки лімфоми різних видів як у клінічних дослідженнях, так і в період післяреєстраційного спостереження, включно із летальним випадком В-клітинної лімфоми, позитивної на вірус Епштейна-Барр (ВЕБ). У клінічних дослідженнях частота випадків неходжкінської лімфоми (В-клітинної і Т-клітинної) була вищою, ніж очікувалося в загальній популяції. Деякі випадки Т-клітинної лімфоми також спостерігалися в період післяреєстраційного спостереження, включно з випадками шкірної Т-клітинної лімфоми (грибоподібний мікоз) (див. також розділ 4.4, «Злоякісні новоутворення»).

Гемофагоцитарний синдром

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гемофагоцитарного синдрому (ГФС) із летальним наслідком у пацієнтів, які отримували фінголімод, у зв'язку з інфекцією. ГФС є рідкісним станом, який був описаний у зв'язку з інфекціями, імуносупресією та різними аутоімунними захворюваннями.

Діти

У контрольованому дослідженні за участю дітей D2311 (див. розділ 5.1) профіль безпеки у пацієнтів-дітей (віком від 10 до 18 років), які отримували фінголімод 0,25 мг або 0,5 мг на добу, був загалом подібним до того, що спостерігався у дорослих пацієнтів. Проте у дослідженні було зафіксовано більше неврологічних та психічних розладів. У цій підгрупі необхідна обережність через дуже обмежені знання, одержані з клінічних досліджень.

У дослідженні за участю дітей випадки судом були зареєстровані у 5,6 % пацієнтів, які отримували лікування фінголімодом, і у 0,9 % пацієнтів, які отримували інтерферон бета-1а.

Відомо, що депресія та тривога виникають з підвищеною частотою в популяції з розсіяним склерозом. Також повідомлялося про депресію та тривожність у дітей, які отримували фінголімод.

У дітей, які приймали фінголімод, було відзначено помірне ізольоване підвищення рівня білірубину.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є

важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, наведену в Додатку V.

4.9. Передозування

Разові дози, що до 80 разів перевищували рекомендовану дозу (0,5 мг), добре переносилися здоровими дорослими добровольцями. Після застосування дози 40 мг, 5 з 6 пацієнтів повідомили про легке стиснення в грудях або дискомфорт, що клінічно відповідало реактивності дихальних шляхів.

Фінголімод може спричинити брадикардію на початку лікування. Зниження частоти серцевих скорочень зазвичай починається протягом однієї години після прийому першої дози, а найбільш різке зниження відбувається протягом 6-ти годин. Негативний хронотропний ефект фінголімоду зберігається більше 6-ти годин і поступово слабшає протягом наступних днів лікування (більш детальна інформація наведена у розділі 4.4). Надходили повідомлення про повільну атріовентрикулярну провідність з поодинокими повідомленнями про транзиторну повну атріовентрикулярну блокаду, що зникає спонтанно без лікування (див. розділи 4.4 та 4.8).

Якщо передозування відбувається при першому введенні фінголімоду, важливо контролювати стан пацієнтів за допомогою безперервної (у реальному часі) ЕКГ та щогодинного вимірювання частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, принаймні протягом перших 6-ти годин (див. розділ 4.4).

Крім того, якщо через 6 годин частота серцевих скорочень становить < 45 ударів на хвилину у дорослих, < 55 ударів на хвилину у дітей віком від 12 років або < 60 ударів на хвилину у дітей віком від 10 до 12 років, або якщо ЕКГ на 6-й годині після першої дози покаже АВ-блокаду другого ступеня або вище, або якщо вона показує інтервал QTc \geq 500 мс, моніторинг слід продовжити принаймні на всю ніч і до зникнення відхилень. Виникнення в будь-який момент АВ-блокади третього ступеня також потребує розширеного моніторингу, включно з моніторингом протягом ночі.

Ні діаліз, ні плазмаобмін не призводять до виведення фінголімоду з організму.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: імунодепресанти, селективні імунодепресанти, код АТХ: L04AA27

Механізм дії

Фінголімод – модулятор сфінгозин-1-фосфатних рецепторів. Фінголімод метаболізується за допомогою сфінгозинкінази до активного метаболіту фінголімоду фосфату. Фінголімоду фосфат зв'язується у низьких наномолярних концентраціях із рецептором 1 сфінгозин-1-фосфату (S1P), розташованим на лімфоцитах, і легко перетинає гематоенцефалічний бар'єр, щоб зв'язуватися з рецептором S1P 1, що міститься на нервових клітинах центральної нервової системи (ЦНС). Діючи як функціональний антагоніст рецепторів S1P на лімфоцитах, фінголімоду фосфат блокує здатність лімфоцитів виходити з лімфатичних вузлів, викликаючи перерозподіл, а не виснаження лімфоцитів. Дослідження на тваринах показали, що такий перерозподіл зменшує інфільтрацію патогенних лімфоцитів, включно із прозапальними клітинами Th17, в ЦНС, де вони мають залучатися до запалення нервів і пошкодження нервової тканини. Дослідження на тваринах та експерименти *in vitro* свідчать, що фінголімод також може впливати шляхом взаємодії з рецепторами S1P на нейронні клітини.

Фармакодинамічний ефект

Протягом 4-6 годин після прийому першої дози фінголімоду 0,5 мг кількість лімфоцитів у периферичній крові зменшується приблизно до 75 % від вихідного рівня. При продовженні щоденного введення кількість лімфоцитів надалі знижується протягом двотижневого періоду, досягаючи мінімальної кількості приблизно 500 клітин/мікролітр або приблизно 30 % від вихідного рівня. Вісімнадцять відсотків пацієнтів принаймні один раз досягли мінімального рівня нижче 200 клітин/мікролітр. Низький рівень лімфоцитів підтримується при тривалому щоденному прийомі. Більшість Т- і В-лімфоцитів регулярно проходять через лімфоїдні органи, і це клітини, в основному уражені фінголімодом. Приблизно 15-20 % Т-лімфоцитів мають фенотип ефекторної пам'яті – це клітини, важливі для периферичного імунного нагляду. Оскільки ця підгрупа лімфоцитів зазвичай не надходить до лімфоїдних органів, на неї фінголімод не впливає. Підвищення кількості периферичних лімфоцитів є помітним протягом кількох днів після припинення лікування фінголімодом, і зазвичай нормальні показники досягаються протягом одного-двох місяців. Тривале застосування фінголімоду призводить до невеликого зниження кількості нейтрофілів приблизно до 80 % від вихідного рівня. На моноцити фінголімод не впливає.

Фінголімод спричиняє тимчасове зниження частоти серцевих скорочень та зниження атріовентрикулярної провідності на початку лікування (див. розділи 4.4 та 4.8). Максимальне зниження частоти серцевих скорочень спостерігається протягом 6-ти годин після прийому, при цьому 70% негативного хронотропного ефекту досягається в першу добу. При тривалому застосуванні ЧСС повертається до вихідного рівня протягом одного місяця. Зниження частоти серцевих скорочень, викликане фінголімодом, можна усунути за допомогою парентеральних доз атропіну або ізопреналіну. Також було показано, що інгаляційний сальметерол має невеликий позитивний хронотропний ефект. На початку

лікування фінголімодом спостерігається посилення передчасних скорочень передсердь, але не фіксується збільшення частоти фібриляції/тріпотіння передсердь або шлуночкових аритмій чи ектопії. Лікування фінголімодом не пов'язане зі зниженням серцевого викиду. Лікування фінголімодом не впливає на вегетативні реакції серця, включно із добовими коливаннями частоти серцевих скорочень і реакцією на фізичне навантаження.

S1P4 може частково сприяти цьому ефекту, але не є основним рецептором, відповідальним за виснаження лімфоїдної тканини. Механізм дії брадикардії та вазоконстрикції також вивчали *in vitro* у морських свинок і на ізольованих аорті та коронарній артерії кролика. Було зроблено висновок, що брадикардія може бути опосередкована насамперед активацією калієвого каналу з внутрішнім випрямленням або K⁺ каналу з внутрішнім випрямленням, що активується G-білком (IKACH/GIRK), і що вазоконстрикція, ймовірно, опосередковується механізмом, що залежить від Rho-кінази та кальцію.

Лікування фінголімодом у вигляді однократних або багатократних доз 0,5 і 1,25 мг протягом двох тижнів не пов'язане з помітним збільшенням опору дихальних шляхів, що вимірюється за ОФВ1 і швидкістю форсованого видиху (FEF) 25-75. Проте однократні дози фінголімоду ≥ 5 мг (у 10 разів більше рекомендованої дози) пов'язані з дозозалежним підвищенням опору дихальних шляхів. Лікування багатократними дозами фінголімоду 0,5, 1,25 або 5 мг не пов'язане з порушенням оксигенації або десатурацією кисню під час фізичних навантажень чи підвищенням чутливості дихальних шляхів до метахоліну. Особи, які отримують лікування фінголімодом, мають нормальну бронходилататорну реакцію на інгалаційні бета-агоністи.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність фінголімоду була продемонстрована у двох дослідженнях, в яких оцінювали дози фінголімоду 0,5 мг та 1,25 мг один раз на добу у дорослих пацієнтів із рецидивно-ремісивним розсіяним склерозом (PPSC). Обидва дослідження включали дорослих пацієнтів, у яких спостерігалось ≥ 2 рецидиви протягом попередніх 2-х років або ≥ 1 рецидиви протягом попереднього року. Розширений показник статусу інвалідності (EDSS) складав від 0 до 5,5. Після реєстрації фінголімоду було завершено третє дослідження, спрямоване на ту ж саму популяцію дорослих пацієнтів.

Дослідження D2301 (FREEDOMS) було 2-річним рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням III фази за участю 1272 пацієнтів (n = 425 у групі одержання дози 0,5 мг, 429 – у групі одержання дози 1,25 мг, 418 – у групі одержання плацебо). Середні значення вихідних характеристик становили: вік 37 років, тривалість захворювання – 6,7 року та оцінка EDSS – 2,0. Результати подані в Таблиці 1. Не було зафіксовано суттєвих відмінностей між дозами 0,5 мг та 1,25 мг за будь-якою кінцевою точкою.

Романів П.

Таблиця 1. Дослідження D2301 (FREEDOMS): основні результати

	Фінголімод 0,5 мг	Плацебо
Клінічні кінцеві точки		
Річна частота рецидивів (первинна кінцева точка)	0,18**	0,40
Відсоток пацієнтів, які не мали рецидивів впродовж 24-х місяців	70%**	46%
Частка пацієнтів із підтвердженим прогресуванням інвалідності впродовж 3-х місяців†	17%	24%
Співвідношення ризиків (95% ДІ)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Кінцеві точки за даними МРТ		
Медіана (середнє значення) кількості нових або збільшених уражень T2 за 24 місяці	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Медіана (середнє значення) кількості уражень, що підсилюються гадолінієм, на 24-му місяці	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Медіана (середнє значення) зміни у відсотках об'єму мозку за 24 місяці	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Прогресування інвалідності визначалося як збільшення на 1 пункт показника EDSS, що було підтверджено на 3 місяці пізніше. ** $p < 0,001$, * $p < 0,05$ порівняно з плацебо. Усі аналізи клінічних кінцевих точок проводилися на популяції пацієнтів, яким було призначено лікування. Аналізи МРТ виконувалися на наборі даних, що піддавався аналізу.		

Пацієнти, які завершили 24-місячне основне дослідження FREEDOMS, могли взяти участь у дослідженні-продовженні із засліпленими дозами (D2301E1) і отримувати фінголімод. Загалом до цього дослідження було включено 920 пацієнтів ($n = 331$ пацієнт продовжив прийом дози 0,5 мг, 289 пацієнтів продовжили прийом дози 1,25 мг, 155 перейшли з плацебо на дозу 0,5 мг і 145 перейшли з плацебо на дозу 1,25 мг). Через 12 місяців (36-й місяць) 856 пацієнтів (93%) все ще продовжували брати участь у дослідженні. Між 24-м і 36-м місяцями річна частота рецидивів (ARR) для пацієнтів, які приймали фінголімод у дозі 0,5 мг в основному дослідженні і надалі приймали цю дозу у дослідженні-продовженні, становила 0,17 (0,21 в основному дослідженні). Частота ARR для пацієнтів, які перейшли з плацебо на фінголімод 0,5 мг, становила 0,22 (0,42 в основному дослідженні).

Порівнянні результати були показані в повторному 2-річному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фінголімоду III фази за участю 1083 пацієнтів (n = 358 у групі одержання дози 0,5 мг, 370 – у групі одержання дози 1,25 мг, 355 – у групі одержання плацебо) із PPPC (D2309; FREEDOMS 2). Середні значення вихідних характеристик становили: вік 41 рік, тривалість захворювання 8,9 років, оцінка EDSS 2,5.

Таблиця 2. Дослідження D2309 (FREEDOMS 2): основні результати

	Фінголімод 0,5 мг	Плацебо
Клінічні кінцеві точки		
Річна частота рецидивів (первинна кінцева точка)	0,21**	0,40
Відсоток пацієнтів, які не мали рецидивів впродовж 24-х місяців	71,5 %**	52,7 %
Частка пацієнтів із підтвердженим прогресуванням інвалідності впродовж 3-х місяців†	25 %	29 %
Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,83 (0,61, 1,12)	
Кінцеві точки за даними МРТ		
Медіана (середнє значення) кількості нових або збільшених уражень T2 за 24 місяці	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Медіана (середнє значення) кількості уражень, що підсилюються гадолінієм, на 24-му місяці	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Медіана (середнє значення) зміни у відсотках об'єму мозку за 24 місяці	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Прогресування інвалідності визначалося як збільшення на 1 пункт показника EDSS, що було підтверджено на 3 місяці пізніше. ** p < 0,001 порівняно з плацебо. Усі аналізи клінічних кінцевих точок проводилися на популяції пацієнтів, яким було призначено лікування. Аналізи МРТ виконувалися на наборі даних, що піддавався аналізу.		

Дослідження D2302 (TRANSFORMS) було 1-річним рандомізованим, подвійним сліпим, подвійним маскованим, активно (інтерфероном бета-1a) контрольованим дослідженням III фази за участю 1280 пацієнтів (n = 429 у групі одержання дози 0,5 мг, 420 у групі одержання дози 1,25 мг, 431 у групі одержання інтерферону бета-1a, 30 мкг внутрішньом'язово один раз на тиждень). Середні значення вихідних характеристик становили: вік 36 років, тривалість захворювання 5,9 року та оцінка EDSS 2,0. Результати подані в Таблиці 3. Не

Генератор 7.7.08

було зафіксовано суттєвих відмінностей між дозами 0,5 мг та 1,25 мг за будь-якою кінцевою точкою.

Таблиця 3. Дослідження D2302 (TRANSFORMS): основні результати

	Фінголімод 0,5 мг	Інтерферон бета-1а, 30 мкг
Клінічні кінцеві точки		
Річна частота рецидивів (первинна кінцева точка)	0,16**	0,33
Відсоток пацієнтів, які не мали рецидивів впродовж 12-ти місяців	83 %**	71 %
Частка пацієнтів із підтвердженим прогресуванням інвалідності впродовж 3-х місяців†	6 %	8 %
Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,71 (0,42, 1,21)	
Кінцеві точки за даними МРТ		
Медіана (середнє значення) кількості нових або збільшених уражень T2 за 12 місяців	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Медіана (середнє значення) кількості уражень, що підсилюються гадолінієм, на 12-му місяці	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Медіана (середнє значення) зміни у відсотках об'єму мозку за 12 місяців	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Прогресування інвалідності визначалося як збільшення на 1 пункт показника EDSS, що було підтверджено на 3 місяці пізніше. * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ порівняно з інтерфероном бета-1а. Усі аналізи клінічних кінцевих точок проводилися на популяції пацієнтів, яким було призначено лікування. Аналізи МРТ виконувалися на наборі даних, що піддався аналізу.		

Пацієнти, які завершили 12-місячне основне дослідження TRANSFORMS, могли долучитися до дослідження-продовження із засліпленими дозами (D2302E1) і отримати фінголімод. Загалом до цього дослідження було включено 1030 пацієнтів, проте 3 з цих пацієнтів не отримували лікування ($n = 356$ пацієнтів продовжували приймати дозу препарату 0,5 мг, 330 продовжували приймати дозу 1,25 мг, 167 перейшли з інтерферону бета-1а на дозу препарату 0,5 мг і 174 – з інтерферону бета-1а на дозу препарату 1,25 мг). Через 12 місяців (24-й місяць) 882 пацієнти (86%) все ще залишались учасниками дослідження. У період між 12-м і 24-м місяцями річна частота рецидивів (ARR) для

пацієнтів, які приймали фінголімод у дозі 0,5 мг у основному дослідженні, які продовжили приймати цю дозу 0,5 мг у дослідженні-продовженні, становила 0,20 (0,19 в основному дослідженні). Частота ARR для пацієнтів, які перейшли з інтерферону бета-1а на фінголімод 0,5 мг, становила 0,33 (0,48 в основному дослідженні).

Об'єднані результати досліджень D2301 і D2302 продемонстрували послідовне та статистично значуще зниження річної частоти рецидивів порівняно з еталонним препаратом у підгрупах, визначених за статтю, віком, попередньою терапією розсіяного склерозу, активністю захворювання або рівнем інвалідності на вихідному етапі.

Подальший аналіз даних клінічних досліджень демонструє стабільний ефект лікування у високоактивних підгруп пацієнтів з рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом.

Діти

Ефективність та безпека доз фінголімоду 0,25 мг або 0,5 мг один раз на добу (دوزи, підібрані на основі маси тіла та вимірювань впливу) були встановлені для дітей віком від 10 до <18 років із рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом.

Дослідження D2311 (PARADIGMS) було подвійним сліпим, подвійним маскованим, активно-контрольованим дослідженням із гнучкою тривалістю до 24 місяців із залученням 215 пацієнтів віком від 10 до <18 років (n = 107 осіб отримували фінголімод, 108 – інтерферон бета-1а 30 мкл шляхом внутрішньом'язової ін'єкції один раз на тиждень).

Медіани значень вихідних характеристик були такими: вік 16 років, медіана тривалості захворювання 1,5 року та оцінка EDSS 1,5. Більшість пацієнтів мали 2-у стадію за Таннером або вище (94,4 %) і мали вагу > 40 кг (95,3 %). Загалом 180 (84 %) пацієнтів завершили основну фазу дослідження, приймаючи досліджуваний препарат (n = 99 [92,5 %] застосовували фінголімод, 81 [75 %] – інтерферон бета-1а). Результати подані в Таблиці 4.

Таблиця 4. Дослідження D2311 (PARADIGMS): основні результати

	Фінголімод 0,25 мг або 0,5 мг	Інтерферон бета-1а, 30 мкг
Клінічні кінцеві точки	N = 107	N = 107 [#]
Річна частота рецидивів (первинна кінцева точка)	0,122**	0,675
Відсоток пацієнтів, які не мали рецидивів впродовж 24-х місяців	85,7**	38,8
Кінцеві точки за даними МРТ		

Річний показник кількості нових або наново збільшених уражень T2	n = 106	n = 102
Скориговане середнє значення	4,393**	9,269
Кількість уражень T1, що підсилюються гадолінієм, на знімок до 24-го місяця	n = 106	n = 101
Скориговане середнє значення	0,436**	1,282
Річний рівень атрофії мозку, починаючи з вихідного рівня і до 24-го місяця	n = 96	n = 89
Середнє значення, обчислене методом найменших квадратів	-0,48*	-0,80
# Один пацієнт, рандомізований у групу одержання інтерферону бета-1а шляхом внутрішньом'язової ін'єкції, не зміг проковтнути подвійний маскований препарат і припинив участь у дослідженні. Пацієнт був виключений з повної вибірки для аналізу та вибірки безпеки.		
* p < 0,05, ** p < 0,001 порівняно з інтерфероном бета-1а.		
Усі аналізи клінічних кінцевих точок проводилися на повній вибірці для аналізу.		

5.2. Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетичні дані були отримані у здорових дорослих добровольців, у дорослих пацієнтів із трансплантованою ниркою та у дорослих пацієнтів із розсіяним склерозом.

Фармакологічно активним метаболітом, який відповідає за ефективність, є фінголімоду фосфат.

Всмоктування

Всмоктування фінголімоду є повільним (t_{max} 12-16 годин) та інтенсивним (≥ 85%). Уявна абсолютна біодоступність при пероральному прийомі становить 93 % (95 %-й довірчий інтервал: 79-111 %). Рівноважні концентрації в крові досягаються протягом 1-2 місяців після прийому один раз на добу, а рівень препарату в рівноважному стані приблизно в 10 разів вище, ніж після введення початкової дози.

Прийом їжі не впливає на показники C_{max} або впливу (AUC) фінголімоду. Концентрація C_{max} фінголімоду фосфату дещо знизилася на 34 % після їжі, але площа AUC не змінилася. Тому Фінголімод Аккорд можна приймати незалежно від прийому їжі (див. розділ 4.2).

Розподіл

Фінголімод значним чином розподіляється в еритроцитах, причому його частка в клітинах крові становить 86 %. Фінголімоду фосфат меншою мірою поглинається клітинами крові:

< 17 %. Фінголімод і фінголімоду фосфат значно зв'язуються з білками (> 99 %).

Фінголімод широко розподіляється в тканинах організму з об'ємом розподілу приблизно 1200 ± 260 літрів. Дослідження за участю чотирьох здорових добровольців, які отримали одноразову внутрішньовенну дозу міченого радіоактивним йодом аналога фінголімоду, показало, що фінголімод проникає в мозок. У дослідженні за участю 13-ти пацієнтів-чоловіків із розсіяним склерозом, які отримували фінголімод у дозі 0,5 мг/добу, середня кількість фінголімоду (і фінголімоду фосфату) у сім'яному еякуляті в рівноважному стані була приблизно в 10 000 разів нижчою, ніж введена пероральна доза (0,5 мг).

Біотрансформація

В організмі людини фінголімод трансформується шляхом оборотного стереоселективного фосфорилування у фармакологічно активний (S)-енантіомер фінголімоду фосфату. Фінголімод виводиться шляхом окисної біотрансформації, що каталізується головним чином CYP4F2 і, можливо, іншими ізоферментами, з подальшим розпадом, подібним до розпаду жирних кислот, з утворенням неактивних метаболітів. Також спостерігалось утворення фармакологічно неактивних неполярних керамідних аналогів фінголімоду. Основний фермент, що бере участь у метаболізмі фінголімоду, ідентифікований частково, і ним може бути CYP4F2 або CYP3A4.

Після одноразового перорального прийому фінголімоду, міченого [14C], основними компонентами, спорідненими фінголімоду, у крові, судячи з їхнього внеску в показник AUC протягом періоду до 34-х днів після дози усіх радіоактивно мічених компонентів, є сам фінголімод (23 %), фінголімоду фосфат (10 %) та неактивні метаболіти (метаболіт карбонової кислоти M3 (8%), метаболіт кераміду M29 (9 %) і метаболіт кераміду M30 (7 %)).

Виведення

Виведення фінголімоду з крові становить $6,3 \pm 2,3$ л/год, а середній уявний кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) дорівнює 6 – 9 днів. Рівні фінголімоду і фінголімоду фосфату в крові знижуються паралельно в термінальній фазі, в результаті чого періоди напіввиведення є подібними для обох речовин.

Після перорального прийому близько 81% дози повільно виводиться із сечею у вигляді неактивних метаболітів. Фінголімод і фінголімоду фосфат не виводяться з сечею в незмінному вигляді, але є основними компонентами, що виводяться з калом, причому їх кількість становить менше ніж 2,5 % дози кожного. Через 34 дні виведення введеної дози дорівнює 89 %.

Ваше ім'я

Лінійність

Концентрації фінголімоду та фінголімоду фосфату збільшуються, вочевидь, пропорційно дозі, після багатократного прийому доз 0,5 мг або 1,25 мг один раз на добу.

Характеристики в окремих груп пацієнтів

Стать, етнічна приналежність та порушення функції нирок

Фармакокінетика фінголімоду та фінголімоду фосфату не відрізняється у чоловіків і жінок, у пацієнтів різного етнічного походження або у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого до важкого ступеня.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із легким, помірним або тяжким порушенням функції печінки (класи А, В і С за класифікацією Чайлда-П'ю) не спостерігалось змін показника C_{max} фінголімоду, але площа АUC фінголімоду збільшувалася відповідно на 12 %, 44 % та 103 %. У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) показник C_{max} фінголімоду фосфату знижувався на 22 %, а показник АUC істотно не змінювався. Фармакокінетику фінголімоду фосфату не оцінювали у пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки. Уявний період напіввиведення фінголімоду залишається незмінним у пацієнтів з легкою печінковою недостатністю, але подовжується приблизно на 50 % у пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

Фінголімод не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) (див. розділ 4.3). Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості фінголімод слід призначати з обережністю (див. розділ 4.2).

Пацієнти похилого віку

Клінічний досвід та фармакокінетична інформація у пацієнтів віком від 65 років обмежені. Фінголімод Аккорд слід з обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років (див. розділ 4.2).

Діти

У пацієнтів-дітей (віком від 10-ти років) концентрації фінголімоду фосфату збільшуються пропорційно дозі від 0,25 мг до 0,5 мг.

Концентрація фінголімоду фосфату в рівноважному стані приблизно на 25 % нижча у дітей (віком від 10-ти років) після щоденного прийому 0,25 мг або 0,5 мг фінголімоду порівняно з концентрацією у дорослих пацієнтів, які отримували фінголімод у дозі 0,5 мг один раз на добу.

Дані щодо дітей віком до 10-ти років відсутні.

5.3. Доклінічні дані з безпеки

Доклінічний профіль безпеки фінголімоду оцінювали у мишей, щурів, собак і мавп. Основними органами-мішенями були лімфоїдна система (лімфопенія та лімфоїдна атрофія), легені (збільшення ваги, гіпертрофія гладких м'язів на бронхо-альвеолярному з'єднанні) та серце (негативний хронотропний ефект, підвищення артеріального тиску, периваскулярні зміни та дегенерація міокарда) у кількох видів; кровоносні судини (васкулопатія) у щурів лише після застосування доз 0,15 мг/кг і вище у 2-річному дослідженні, що приблизно у 4 рази перевищує граничні значення, виходячи з даних системного впливу на людину (AUC) у добовій дозі 0,5 мг.

Під час 2-річного біологічного аналізу на щурах при пероральному застосуванні фінголімоду до максимально переносимої дози 2,5 мг/кг, що приблизно у 50 разів перевищує граничні значення, виходячи з системного впливу на людину (AUC) дози 0,5 мг, не спостерігалось жодних ознак канцерогенності. Однак у 2-річному дослідженні на мишах було виявлено збільшення частоти розвитку злоякісних лімфом для доз 0,25 мг/кг і вище, що приблизно у 6 разів перевищує граничні значення, виходячи з системного впливу на людину (AUC) добової дози 0,5 мг.

У дослідженнях на тваринах фінголімод не виявляв ні мутагенного, ні кластогенного впливу.

Фінголімод не впливав на кількість/рухливість сперматозоїдів або на фертильність у самців і самиць щурів до найвищої випробуваної дози (10 мг/кг), що приблизно у 150 разів перевищує граничні значення, виходячи з системного впливу на людину (AUC) добової дози 0,5 мг.

Фінголімод був тератогенним у щурів при застосуванні в дозах 0,1 мг/кг або вище. Вплив препарату у щурів у цій дозі був подібним до такого у пацієнтів, які отримували терапевтичну дозу (0,5 мг). Найпоширеніші вісцеральні вади розвитку плода включали стійкий артеріальний стовбур та дефект міжшлуночнової перегородки. Повністю оцінити тератогенний потенціал у кролів не вдалося, однак у дозах 1,5 мг/кг і вище спостерігалось підвищення ембріонально-плодової смертності, а у дозах 5 мг/кг – зниження кількості життєздатних плодів, а також затримка росту плодів. Вплив препарату на кролів у цих дозах був подібним до такого у пацієнтів.

У щурів виживання дитинчат покоління F1 знижувалося в ранній післяпологовий період у разі застосування доз, які не викликали токсичності для матері. Проте лікування фінголімодом не вплинуло на масу тіла, розвиток, поведінку та фертильність покоління F1.

Фінголімод виводився з молоком тварин, які отримували лікування, під час лактації у концентраціях, що в 2–3 рази перевищували концентрацію у плазмі матері. Фінголімод та його метаболіти проникали через плацентарний бар'єр у вагітних кролиць.

Дослідження на молодих тваринах

Результати двох досліджень токсичності на молодих щурах продемонстрували незначний вплив на нейроповедінкову реакцію, затримку статевого дозрівання та зниження імунної відповіді на повторні стимуляції гемоціаніном фісурели (KLH), яке не вважалося несприятливим. Загалом, пов'язані з лікуванням ефекти фінголімоду у молодих тварин були порівнянними з ефектами, що спостерігалися у дорослих щурів при подібних рівнях доз, за винятком змін мінеральної щільності кісток та нервово-поведінкових порушень (зниження слухового рефлексу переляку), що спостерігалися при дозах 1,5 мг/кг і вище у молодих тварин, і відсутності гіпертрофії гладкої мускулатури в легенях молодих щурів.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Перелік допоміжних речовин

Вміст капсули

Прежелатинований крохмаль
Магнію стеарат

Оболонка капсули

Желатин
Титану діоксид (E171)
Оксид заліза жовтий (E172)

Друкарська фарба

Шелак (E904)
Пропіленгліколь (E1520)
Калію гідроксид
Заліза оксид чорний (E172)
Заліза оксид жовтий (E172)

6.2. Основні випадки несумісності

Не застосовується.

6.3. Термін зберігання

3 роки.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі нижче 25 °С.

6.5. Тип та вміст упаковки

Наявний в упаковках, які містять 7, 28 або 98 твердих капсул в блістері з ПВХ/ПВДХ/алюміній.

Упаковки, які містять 7 x 1, 28 x 1 або 98 x 1 твердих капсул в блістері, котрі розподіляються за окремими дозами, у ПВХ/ПВДХ/алюміній.

У продажу можуть бути представлені не усі розміри упаковки.

6.6 Особливі заходи безпеки при утилізації

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

«Аккорд Хелскеа С.Л.У.»

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона,

Іспанія

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(-НЬ)

EU/1/20/1450/001-006

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 25 червня 2020 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.



Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Fingolimod Accord 0,5 mg capsule rigide fingolimod

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

- Contenuto di questo foglio:**
- Cos'è Fingolimod Accord e a cosa serve
 - Cosa deve sapere prima di prendere Fingolimod Accord
 - Come prendere Fingolimod Accord
 - Possibili effetti indesiderati
 - Come conservare Fingolimod Accord
 - Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fingolimod Accord e a cosa serve

Cos'è Fingolimod Accord
Il principio attivo di Fingolimod Accord è fingolimod.

A cosa serve Fingolimod Accord
Fingolimod Accord è utilizzato negli adulti e nei bambini e adolescenti (10 anni di età e oltre) per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente, in particolare in:

- pazienti che non hanno risposto alla terapia con un trattamento per la SM oppure
- pazienti con SM grave ad evoluzione rapida.

Fingolimod Accord non cura la SM, ma aiuta a ridurre il numero di ricadute e a rallentare la progressione della disabilità fisica causata dalla SM.

Che cos'è la sclerosi multipla
La SM è una malattia cronica che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), che comprende il cervello e il midollo spinale. Nella SM l'infiammazione distrugge la guaina protettiva (chiamata mielina) che riveste i nervi nel SNC e impedisce ai nervi di funzionare come dovrebbero. Questo processo è chiamato demielinizzazione.

La SM recidivante-remittente è caratterizzata da attacchi ricorrenti (ricadute) di sintomi neurologici che riflettono uno stato infiammatorio del sistema nervoso centrale. I sintomi variano da paziente a paziente, ma solitamente implicano difficoltà a camminare, intorpidimento, disturbi della vista o dell'equilibrio. I sintomi di una ricaduta possono scomparire completamente quando la ricaduta è finita, ma alcuni disturbi possono persistere.

Come funziona Fingolimod Accord
Fingolimod Accord aiuta a proteggere il sistema nervoso centrale dagli attacchi del sistema immunitario, riducendo la capacità di alcuni globuli bianchi (linfociti) di circolare liberamente all'interno del corpo e impedendo loro di raggiungere il cervello e il midollo spinale. Questo limita il danneggiamento dei nervi causato dalla SM. Fingolimod Accord riduce anche alcune delle reazioni immunologiche del corpo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Fingolimod Accord

- Non prenda Fingolimod Accord**
- se ha una risposta immunitaria ridotta (a causa di una sindrome da immunodeficienza, di una malattia o di medicinali che deprimono il sistema immunitario);
 - se ha una grave infezione in corso o una infezione cronica in corso come ad esempio epatite o tubercolosi;
 - se ha un cancro in fase attiva;
 - se soffre di gravi problemi al fegato;
 - se, negli ultimi 6 mesi, ha avuto un attacco cardiaco, angina, infarto o avvicinata di un infarto o certi tipi di insufficienza cardiaca;
 - se ha certi tipi di battito cardiaco irregolare o anomalo (aritmia), inclusi i pazienti nei quali l'elettrocardiogramma (ECG) mostra un intervallo QT prolungato prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord;
 - se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali per il battito cardiaco irregolare quali chinidina, disopiramide, amiodarone o sotalolo;
 - se è in gravidanza o è una donna in età fertile che non usa misure contraccettive efficaci;
 - se è allergico a fingolimod o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 5).
- Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda o non è sicuro, ne parli al medico prima di prendere Fingolimod Accord.

- Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga al medico prima di prendere Fingolimod Accord:
- se ha gravi problemi respiratori durante il sonno (grave apnea notturna);
 - se le è stato comunicato che ha un elettrocardiogramma anomalo;
 - se avverte sintomi di bassa frequenza cardiaca (es. spossagiti, nausea o palpitazioni);
 - se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che rallentano il battito cardiaco (come per esempio beta bloccanti, verapamili, diltazem o ivabradina, digossina, farmaci anticolinesterasici o piocarpina);
 - se ha avuto in passato episodi di perdita improvvisa di coscienza o svenimenti (sincope);
 - se ha intenzione di vaccinarsi;
 - se non ha mai avuto la varicella.



КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. *[Signature]*

- Se ha o ha avuto disturbi visivi o altri segni di gonfiore nella zona di visione centrale (macula) nella parte profonda dell'occhio (una condizione nota come edema maculare, vedere sotto), se ha o ha avuto un'infezione o un'infezione dell'occhio (uveite), o se soffre di diabete (che può causare problemi agli occhi);

- se soffre di problemi al fegato;
- se soffre di pressione alta che non può essere controllata dai medicinali;
- se soffre di gravi problemi polmonari o se ha tosse da fumo.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda o non è sicuro, ne parli al medico prima di prendere Fingolimod Accord.

Battito cardiaco lento (bradicardia) e battito cardiaco irregolare
 All'inizio del trattamento oppure, quando si passa dalla dose giornaliera di 0,25 mg, alla somministrazione della prima dose di 0,5 mg, Fingolimod Accord provoca un rallentamento della frequenza cardiaca. Come risultato si possono manifestare capogiri o stanchezza, o consapevolezza del proprio battito cardiaco o un abbassamento della pressione arteriosa. Se questi effetti sono gravi contatti il medico, perché può essere necessario un trattamento immediato. Fingolimod Accord può anche causare un battito cardiaco irregolare, soprattutto dopo la prima dose. Il battito cardiaco irregolare di solito torna alla normalità in meno di un giorno. La frequenza cardiaca lenta solitamente torna alla normalità entro un mese. Durante questo periodo, di solito non sono attesi effetti sulla frequenza cardiaca clinicamente significativi.

Il medico le chiederà di trattenersi in ambulatorio o in ospedale almeno nelle 6 ore successive alla somministrazione della prima dose di Fingolimod Accord oppure, quando si passa dalla dose giornaliera di 0,25 mg alla somministrazione della prima dose di 0,5 mg, durante le quali verranno misurati ad ogni ora il polso e la pressione arteriosa: in tal modo potranno essere adottate opportune misure in caso di effetti indesiderati che insorgono all'inizio del trattamento. Deve avere a disposizione un elettrocardiogramma effettuato prima della somministrazione della prima dose di Fingolimod Accord e al termine delle 6 ore di monitoraggio. Il medico potrà controllare il suo elettrocardiogramma continuamente durante questo periodo. Se dopo le 6 ore la sua frequenza cardiaca è molto bassa o risulta in diminuzione, oppure se il suo elettrocardiogramma evidenzia delle anomalie, può essere necessario che debba rimanere in osservazione per un periodo più lungo (almeno per altre 2 ore e possibilmente sino al mattino successivo), finché questi problemi non si saranno risolti. Lo stesso potrà accadere se lei riprenderà Fingolimod Accord dopo un'interruzione del trattamento, a seconda di quanto lunga è stata l'interruzione e da quanto tempo stava assumendo Fingolimod Accord prima dell'interruzione.

Se ha o è a rischio di avere un battito cardiaco irregolare o anormale, se il suo elettrocardiogramma è anormale, o se ha disturbi cardiaci o insufficienza cardiaca, Fingolimod Accord può non essere adatto a lei.

Se ha avuto in passato episodi di perdita improvvisa di conoscenza o di frequenza cardiaca ridotta, Fingolimod Accord può non essere adatto a lei. Sarà visitato da un cardiologo che le darà indicazioni su come iniziare il trattamento con Fingolimod Accord, compreso il monitoraggio sino al mattino successivo.

Se sta assumendo medicinali che possono provocare diminuzione della frequenza cardiaca, Fingolimod Accord può non essere adatto a lei. Sarà visitato da un cardiologo che valuterà se lei può assumere, come alternativa, medicinali che non diminuiscono la frequenza cardiaca e che le permettano di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord. Se questo cambiamento di terapia non fosse possibile, il cardiologo le darà indicazioni su come iniziare il trattamento con Fingolimod Accord, compreso il monitoraggio sino al mattino successivo.


Se non ha mai avuto la varicella
 Se non ha mai avuto la varicella, il medico controllerà la sua immunità contro il virus che la causa (virus varicella zoster). Se non è protetto contro il virus, può essere necessaria una vaccinazione prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord. Se questa situazione si verifica, il medico posticiperà l'inizio del trattamento con Fingolimod Accord fino a un mese dopo il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione.

Infezioni
 Fingolimod Accord riduce il numero dei globuli bianchi (in particolare dei linfociti). I globuli bianchi combattono le infezioni. Durante l'assunzione di Fingolimod Accord (e fino a 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento), si possono verificare più facilmente delle infezioni. Qualsiasi infezione già in corso può peggiorare. Le infezioni possono essere gravi e rappresentare una minaccia per la vita.
 Se pensa di avere un'infezione, se ha febbre, se ha sintomi influenzali, ha herpes zoster o ha mal di testa accompagnato da rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea, eruzione cutanea e/o confusione o convulsioni (crisi) (questi possono essere sintomi di meningite e/o encefalite causati da un'infezione fungina o virale da herpes), contatti immediatamente il medico, perché può essere grave e pericoloso per la vita. Se ritiene che la SM stia peggiorando (ad esempio se avverte debolezza o disturbi della vista) oppure se nota qualche sintomo nuovo, si rivolga immediatamente al medico poiché questi possono essere sintomi di un raro disturbo cerebrale causato da un'infezione e chiamato leucoencefalopatia multifocale progressiva (PMLE). La PMLE è una condizione grave che può portare a grave disabilità o a morte. Il medico prenderà in considerazione l'esecuzione di una RM per valutare questa condizione e deciderà se deve interrompere l'assunzione di Fingolimod Accord.

In pazienti trattati con Fingolimod Accord è stata segnalata infezione da papilloma virus umano (HPV), compreso papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato all'HPV. Il medico valuterà se lei ha bisogno della vaccinazione contro l'HPV prima dell'inizio del trattamento. Se è una donna, il medico le raccomanderà anche di eseguire lo screening contro l'HPV.

Edema maculare
 Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord, se ha o ha avuto disturbi visivi o altri segni di gonfiore nella zona di visione centrale (macula) nella parte profonda dell'occhio, se ha o ha avuto un'infezione o un'infezione dell'occhio (uveite) o se soffre di diabete, il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica.

Il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento con Fingolimod Accord.

КОПІЯ ВІРНА
 Санченко І.І. 

La macula è una piccola area della retina localizzata nella parte profonda dell'occhio che consente di vedere forme, colori e dettagli in modo chiaro e netto. Fingolimod Accord può causare gonfiore della macula, una condizione che è conosciuta come edema maculare. Il gonfiore si presenta di solito nei primi 4 mesi di trattamento con Fingolimod Accord.

La possibilità che si verifichi edema maculare è maggiore se soffre di diabete o se ha avuto un'infiammazione dell'occhio chiamata uveite. In questi casi il medico vorrà sottoporla a controlli regolari per individuare i primi segni di edema maculare.

Se ha sofferto di edema maculare, ne parli al medico prima di riprendere il trattamento con Fingolimod Accord.

L'edema maculare può causare alcuni dei sintomi visivi (neurite ottica) che si verificano anche durante gli attacchi di SM. Nella fase iniziale è possibile che i sintomi non si manifestino. Si assicuri di informare il medico di qualsiasi alterazione della vista. Il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica, specialmente se:
- la zona di visione centrale è sfocata o presenta ombre;
- si sviluppa un punto cieco nella zona di visione centrale;
- ha problemi nel distinguere colori o dettagli fini.

Test di funzionalità epatica

Se ha gravi problemi al fegato, non deve assumere Fingolimod Accord. Il trattamento con Fingolimod Accord può influire sulla sua funzionalità epatica. Probabilmente non noterà alcun sintomo, ma se nota ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, un'anomala colorazione scura delle urine (di colore marrone), stanchezza, sensazione insolita di inappetenza o nausea e vomito inspiegabili, informi immediatamente il medico.

Se presenta uno qualsiasi di questi sintomi dopo l'inizio del trattamento con Fingolimod Accord, informi immediatamente il medico.

Prima, durante e dopo il trattamento il medico le chiederà di effettuare degli esami del sangue per controllare la funzionalità epatica. Se i risultati indicheranno la presenza di un problema al fegato, può essere necessaria l'interruzione del trattamento con Fingolimod Accord.

Pressione alta

Poiché Fingolimod Accord provoca un lieve aumento della pressione, il medico può sottoporla a controlli regolari della pressione arteriosa.

Problemi polmonari

Fingolimod Accord ha un debole effetto sulla funzionalità polmonare. Nei pazienti con gravi problemi polmonari o con tosse da fumo si possono verificare con più facilità effetti indesiderati.

Conta ematica

L'effetto desiderato del trattamento con Fingolimod Accord è quello di ridurre la quantità di globuli bianchi nel sangue. Questi generalmente ritornano ai valori di normalità entro 2 mesi dalla fine del trattamento. Se ha bisogno di sottoporsi a esami del sangue, informi il medico che sta assumendo Fingolimod Accord. In caso contrario, può non essere possibile per il medico valutare correttamente i risultati dei test, e per alcuni tipi di esami il medico può avere bisogno di prelevare più sangue del solito.

Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord, il medico confermerà se il numero dei suoi globuli bianchi è sufficiente e può richiederle di ripeterne la conta regolarmente. Nel caso in cui non avesse globuli bianchi a sufficienza, può essere necessaria l'interruzione del trattamento con Fingolimod Accord.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

In pazienti con sclerosi multipla trattati con Fingolimod Accord è stata segnalata raramente una sindrome denominata encefalopatia posteriore reversibile (PRES). I sintomi possono includere insonnia improvvisa di forte ma di testa, confusione, crisi convulsive e alterazioni della vista. Informi il medico subito se, durante il trattamento con Fingolimod Accord, si verifica uno qualsiasi di questi sintomi perché può essere grave.

Cancro

In pazienti con SM in trattamento con Fingolimod Accord sono stati segnalati tumori della pelle. Si rivolga subito al medico se nota la comparsa di qualunque nodulo cutaneo (es. nodulo lucido e perlaceo), macchia o piaga aperta che non guarisca nell'arco di qualche settimana. Sintomi di tumore della pelle possono includere escrescenze anomale o modifiche del tessuto cutaneo (es. nei lussoliti) con cambiamento di colore, spessore o dimensione nel tempo. Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord è necessario un controllo della pelle per verificare se ci siano noduli cutanei. Il medico effettuerà anche dei controlli periodici della pelle durante il trattamento con Fingolimod Accord. Se si verificano problemi alla pelle, il medico può indirizzarla a un dermatologo che, dopo la visita, può decidere che è importante che lei sia visitata regolarmente.

Un tipo di cancro del sistema linfatico (linfoma) è stato segnalato nei pazienti con SM trattati con Fingolimod Accord.

Esposizione al sole e protezione dal sole

Fingolimod indebolisce il suo sistema immunitario. Ciò aumenta il rischio di sviluppare tumori, in particolare tumori della pelle. Deve limitare l'esposizione al sole e ai raggi UV:


- indossando un appropriato abbigliamento protettivo;
- applicando regolarmente creme solari con un alto grado di protezione UV.

Insolite lesioni cerebrali associate a una ricaduta di SM

In pazienti trattati con Fingolimod Accord sono stati segnalati rari casi di lesioni cerebrali insolitamente ampie associate a una ricaduta di SM. In caso di ricaduta grave, il medico valuterà se eseguire una RM per valutare questa condizione e deciderà se è necessario che lei interrompa l'assunzione di Fingolimod Accord.

Passaggio da altri trattamenti a Fingolimod Accord

Il medico può farla passare direttamente dal trattamento con interferone-beta, glatiramer acetato o dimethyl fumarato a quello con Fingolimod Accord se non ci sono

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Segni di anomalie causate dal precedente trattamento. Il medico può sottoporla a un esame del sangue per escludere tali anomalie. Dopo aver interrotto la somministrazione di natalizumab può essere necessario aspettare 2-3 mesi prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord. Per il passaggio da teriflunomide, il medico può consigliarle di aspettare per un certo periodo di tempo oppure di procedere con una procedura di eliminazione accelerata. Se è stato sottoposto a trattamento con alectuzumab, è necessaria un'attenta valutazione e discussione con il medico per decidere se Fingolimod Accord è adatto a lei.

Donne in età fertile

Se utilizzato durante la gravidanza, Fingolimod Accord può danneggiare il nascituro. Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord, il medico le spiegherà il rischio e le chiederà di sottoporsi ad un test di gravidanza per assicurarsi che non ci sia una gravidanza in corso. Il medico le consegnerà un promemoria che spiega perché non deve iniziare una gravidanza mentre assume Fingolimod Accord. Ciò spiega anche cosa deve fare per evitare una gravidanza mentre assume Fingolimod Accord. Deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nei 2 mesi successivi l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").

Peggioramento della SM dopo l'interruzione del trattamento con Fingolimod Accord

Non interrompa l'assunzione di Fingolimod Accord né cambi la sua dose senza averne parlato prima con il medico.

Informi immediatamente il medico se pensa che la sclerosi multipla stia peggiorando dopo aver interrotto il trattamento con Fingolimod Accord. Ciò può essere grave (vedere "Se interrompe il trattamento con Fingolimod Accord" al paragrafo 3 e anche il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Uso negli anziani

L'esperienza con Fingolimod Accord è limitata in pazienti anziani di età superiore ai 65 anni. Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico.

Bambini e adolescenti

Fingolimod Accord non è destinato per un utilizzo nei bambini sotto i 10 anni di età in quanto non è stato studiato nei pazienti con SM in questo gruppo di età.

Le avvertenze e precauzioni elencate sopra si applicano anche ai bambini e agli adolescenti. Le seguenti informazioni sono di particolare importanza per i bambini e adolescenti e per le persone che li assistono:

- prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord, il medico controllerà lo stato delle vaccinazioni. Se non ha effettuato certe vaccinazioni, può essere necessario che le siano somministrate prima dell'inizio del trattamento con Fingolimod Accord;
- la prima volta che assume Fingolimod Accord oppure quando passa dalla dose giornaliera di 0,25 mg alla dose giornaliera di 0,5 mg, il medico controllerà la frequenza cardiaca e il battito cardiaco (vedere sopra "bassa frequenza cardiaca (bradicardia) e battito cardiaco irregolare");
- se manifesta convulsioni o crisi epilettiche prima di assumere o mentre sta assumendo Fingolimod Accord, informi il medico;
- se soffre di depressione o ansia oppure se diventa depresso o ansioso durante la terapia con Fingolimod Accord, informi il medico. Può aver bisogno di essere controllato più attentamente.

Altri medicinali e Fingolimod Accord

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti farmaci:

- medicinali che sopprimono o modificano il sistema immunitario, inclusi altri medicinali utilizzati per il trattamento della SM, quali interferone beta, glatramer acetato, natalizumab, mitoxantrone, teriflunomide, dimetil fumarato o alectuzumab. Non deve usare Fingolimod Accord con questi medicinali poiché si può intensificare l'effetto sul sistema immunitario (vedere anche "Non prenda Fingolimod Accord");
- oribioticoidi, a causa del possibile effetto additivo sul sistema immunitario;
- vaccini. Se deve fare una vaccinazione, chiedi prima consiglio al medico. Durante e fino a 2 mesi dopo il trattamento con Fingolimod Accord, non deve ricevere alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi attenuati) in quanto possono innescare infezione che avrebbero dovuto prevenire. Altri vaccini possono non funzionare bene come al solito se somministrati in questo periodo;
- medicinali che rallentano il battito cardiaco (quali i beta-bloccanti, come ad esempio atenololo). L'uso concomitante di Fingolimod Accord con questi medicinali può intensificare l'effetto sul battito cardiaco nei primi giorni di trattamento con Fingolimod Accord;
- medicinali per il battito cardiaco irregolare, quali chinidina, disopiramide, amiodarone o sotalolo. Non deve usare Fingolimod Accord se sta assumendo questo tipo di medicinali perché possono intensificare l'effetto sul battito cardiaco irregolare (vedere anche "Non prenda Fingolimod Accord");
- altri medicinali:
 - inibitori delle proteasi, antinfettivi quali chebecconazolo, antifungini azolici, claritromicina o telitromicina;
 - carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina, efavirenz o erba di San Giovanni (potenziale rischio di ridotta efficacia di Fingolimod Accord).

Gravidanza e allattamento


Se è in gravidanza o sta allattando, se pensa di essere in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale.

Gravidanza

Non usi Fingolimod Accord durante la gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se è una donna in età fertile e non sta usando misure contraccettive efficaci. Se Fingolimod Accord è usato durante la gravidanza, vi è il rischio di danni per il nascituro. Il tasso di malformazioni congenite osservato in neonati esposti a Fingolimod Accord durante la gravidanza è circa 2 volte il tasso osservato nella popolazione generale (nella quale il tasso di malformazioni congenite è di circa 2-3%). Le malformazioni più frequentemente segnalate includono malformazioni cardiache, renali e muscoloscheletriche.

Peranto se lei è una donna in età fertile:

- prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord, il medico la informerà sul rischio per il nascituro e le chiederà di sottoporsi ad un test di gravidanza per assicurarsi che non ci sia una gravidanza in corso.

КОПІЯ ВІРНА
Самчанко І.І. 

* Deve usare misure contraccettive efficaci durante l'assunzione di Fingolimod Accord e per due mesi dopo l'interruzione del trattamento per evitare una gravidanza. Parli con il suo medico dei metodi di contraccezione affidabili.

Il medico le consiglierà un documento promemoria che spiega perché non deve iniziare una gravidanza mentre assume Fingolimod Accord.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Fingolimod Accord, informi immediatamente il medico. Il medico deciderà di interrompere il trattamento (vedere "Se interrompe il trattamento con Fingolimod Accord" al paragrafo 3 e anche il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"). Dovrà anche sottoporsi a controlli prenatali specializzati.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Fingolimod Accord. Fingolimod Accord viene escreto nel latte materno con il rischio di gravi effetti indesiderati per il neonato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la sua malattia le permette di guidare veicoli, compresa la bicicletta, e di usare macchinari in modo sicuro. Fingolimod Accord non dovrebbe influire sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Comunque, all'inizio del trattamento dovrà trattenerci presso l'ambulatorio del medico o in ospedale per 6 ore dopo aver preso la prima dose di Fingolimod Accord. La capacità di guidare veicoli e usare macchinari può essere compromessa in questo intervallo di tempo e potenzialmente anche dopo.

3. Come prendere Fingolimod Accord

Il trattamento con Fingolimod Accord sarà supervisionato da un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è:

Adulti:

la dose è una capsula da 0,5 mg una volta al giorno.

Bambini e adolescenti (10 anni di età e oltre):

la dose dipende dal peso corporeo:

- bambini e adolescenti con peso corporeo uguale o inferiore ai 40 kg: una capsula da 0,25 mg al giorno;
- bambini e adolescenti con peso corporeo superiore ai 40 kg: una capsula da 0,5 mg al giorno.

I bambini e gli adolescenti che iniziano il trattamento con una capsula da 0,25 mg al giorno e successivamente raggiungono un peso corporeo stabile sopra ai 40 kg saranno istruiti dal medico a passare al trattamento con una capsula da 0,5 mg al giorno. In questo caso, si raccomanda di ripetere il periodo di osservazione della prima dose.

Fingolimod Accord è disponibile solo in capsule rigide da 0,5 mg che non sono adatte per i bambini e gli adolescenti con un peso corporeo inferiore o equivalente a 40 kg. Altri farmaci contenenti fingolimod sono disponibili in dose da 0,25 mg. Si rivolga al medico o al farmacista.

Non superi la dose raccomandata.

Fingolimod Accord è per uso orale.

Prenda Fingolimod Accord una volta al giorno con un bicchiere d'acqua. Le capsule di Fingolimod Accord devono essere sempre deglutite intere, senza aghi. Fingolimod Accord può essere assunto con o senza cibo.

Assumere Fingolimod Accord ogni giorno alla stessa ora la aiuterà a ricordare quando assumere il medicinale.

Se ha dubbi sulla durata del trattamento con Fingolimod Accord, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Fingolimod Accord di quanto deve

Se ha preso troppe capsule di Fingolimod Accord, informi immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Fingolimod Accord

Se sta prendendo Fingolimod Accord da meno di 1 mese e dimentica di prendere 1 dose per un giorno intero, si rivolga al medico prima di prendere la dose successiva. Il medico può decidere di tenerla in osservazione quando assumerà la dose successiva.

Se sta prendendo Fingolimod Accord da almeno 1 mese e ha dimenticato di prendere il medicinale per più di 2 settimane, si rivolga al medico prima di prendere la dose successiva. Il medico può decidere di tenerla in osservazione quando assumerà la dose successiva. Tuttavia, se ha dimenticato di prendere il medicinale per 2 settimane o meno, può prendere la dose successiva come pianificato.


Non prenda mai una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Fingolimod Accord

Non interrompa l'assunzione di Fingolimod Accord e non modifichi la dose senza aver prima consultato il medico.

Fingolimod Accord rimarrà nell'organismo fino a 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il numero di globuli bianchi (infociti) può rimanere basso in questo periodo e gli effetti indesiderati descritti in questo foglio possono ancora verificarsi. Dopo aver interrotto il trattamento con Fingolimod Accord può essere necessario aspettare 6-8 settimane prima di iniziare un nuovo trattamento per la sclerosi multipla.

Se è necessario ricominciare l'assunzione di Fingolimod Accord dopo più di 2 settimane di interruzione del trattamento, l'effetto sulla frequenza cardiaca che si

КОPIЯ ВІРНА
Самченко І.І. 

verifica normalmente all'inizio del trattamento potrà verificarsi nuovamente; per ricominciare il trattamento sarà quindi necessario trattarsi in ambulatorio o in ospedale sotto osservazione. Non ricominci il trattamento con Fingolimod Accord dopo averlo interrotto per più di due settimane senza aver consultato il medico.

Il medico deciderà se e come necessita di essere controllato dopo l'interruzione del trattamento con Fingolimod Accord. Informi immediatamente il medico se pensa che ci sia un peggioramento della sclerosi multipla dopo aver interrotto il trattamento con Fingolimod Accord. Ciò può essere grave.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere o diventare gravi

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Tosse con catarro, disturbo al torace, febbre (segni di disturbi polmonari)
- Infezione da herpes virus (fuoco di Sant'Antonio o herpes zoster), con sintomi come vescicole, bruciore, prurito o dolore alla pelle, generalmente nella parte superiore del corpo o sul viso. Altri sintomi possono essere febbre e debolezza nelle prime fasi dell'infezione, seguiti da intorpidimento, prurito o macchie rosse con forte dolore
- Battito cardiaco lento (bradicardia), ritmo cardiaco irregolare
- Un tipo di tumore della pelle chiamato carcinoma basocellulare (BCC) che spesso appare come un nodulo perlaceo, sebbene possa assumere anche altri aspetti
- E' noto che depressione e ansia si verificano con una maggiore frequenza nella popolazione affetta da SM e sono state segnalate nei pazienti pediatrici trattati con Fingolimod Accord
- Perdita di peso.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Polmonite con sintomi come febbre, tosse, difficoltà respiratoria
- Edema maculare (gonfiore nella zona di visione centrale della retina, nella parte profonda dell'occhio) con sintomi come ombra o punti ciechi nel centro della visione, visione offuscata, problemi nel distinguere colori o dettagli
- Riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di formazione di lividi
- Melanoma maligno (un tipo di tumore della pelle che di solito si sviluppa da un neo insolito). Possibili segni di melanoma comprendono nel che possono cambiare di dimensione, forma, spessore o colore nel tempo o nuovi nei. I nei possono prudere, sanguinare o ulcerarsi
- Convulsioni, crisi epilettiche (più frequenti nei bambini e adolescenti che negli adulti).

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- Una sindrome denominata encefalopatia posteriore reversibile (PRES). I sintomi possono includere insorgenza improvvisa di forte mal di testa, confusione, convulsioni e/o disturbi della vista
- Linfoma (un tipo di cancro che colpisce il sistema linfatico)
- Carcinoma a cellule squamose: un tipo di cancro della pelle che può presentarsi come un nodulo di consistenza dura di colore rosso, un'ulcerazione con crosta o una nuova ulcerazione su una cicatrice preesistente.

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000):

- Anomalia all'elettrocardiogramma (inversione dell'onda T)
- Tumore correlato a infezione da herpes virus umano 8 (sarcoma di Kaposi).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Reazioni allergiche, inclusi sintomi di eruzione cutanea o orticaria, gonfiore alle labbra, alla lingua o al volto, che è più probabile si verifichino il primo giorno di trattamento con Fingolimod Accord
- Segni di malattia epatica (compresa insufficienza epatica), come colorito giallo della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), nausea o vomito, dolore alla parte destra della zona dello stomaco (addome), urine scure (di colore marrone), sensazione insolita di inappetenza, stanchezza ed esami della funzionalità epatica anormali. In un numero molto limitato di casi, l'insufficienza epatica può portare al trapianto di fegato.
- Rischio di insorgenza di una rara infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). I sintomi di PML possono essere simili a una ricaduta di SM. Possono anche verificarsi dei sintomi di cui lei può non rendersi conto personalmente, come cambiamenti di umore o del comportamento, vuoti di memoria, difficoltà del linguaggio e di comunicazione, che possono richiedere un'ulteriore valutazione del medico per escludere il rischio di PML. Pertanto, se ritiene che la SM stia peggiorando oppure se lei o chi le è vicino nota qualche sintomo nuovo o insolito, è molto importante che si rivolga al medico appena possibile
- Infezioni da criptococco (un tipo di infezione fungina), inclusa la meningite da criptococco con sintomi quali mal di testa accompagnato da rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea e/o confusione
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle). Segni possibili del carcinoma a cellule di Merkel comprendono noduli indolenti di color carne o rosso bruciato, spesso sul viso, testa o collo. Il carcinoma a cellule di Merkel può anche presentarsi come nodulo indolente di consistenza dura o come massa. L'esposizione al sole a lungo termine e un sistema immunitario debole può influenzare il rischio di sviluppare il carcinoma a cellule di Merkel
- Dopo l'interruzione del trattamento con Fingolimod Accord, i sintomi della SM possono ripresentarsi ed eventualmente peggiorare rispetto a come erano prima o durante il trattamento
- Forma autoimmune di anemia (diminuzione del quantitativo di globuli rossi) dove i globuli rossi vengono distrutti (anemia emolitica autoimmune).

Se si manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, informi immediatamente il medico.

SMF17

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

Altri effetti indesiderati

- Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):
 - Infezione da virus influenzale con sintomi come stanchezza, brividi, mal di gola, dolore alle articolazioni o ai muscoli, febbre
 - Sensazione di pressione o dolore alle guance e alla fronte (sinuzite)
 - Mal di testa
 - Diarrea
 - Dolore alla schiena
 - Anziani del sangue che evidenziano livelli più alti degli enzimi del fegato
 - Tosse.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Tigna, un'infezione fungina della pelle (tinea versicolor)
- Capogiri
- Forte mal di testa spesso accompagnato da nausea, vomito e sensibilità alla luce (emicrania)
- Bassi livelli di globuli bianchi nel sangue (infetti, leucociti)
- Debolezza
- Eruzione cutanea con prurito, arrossamento e bruciore (eczema)
- Prurito
- Aumento nel sangue dei livelli dei grassi (trigliceridi)
- Perdita di capelli
- Affanno
- Depressione
- Offuscamento della vista (vedere anche il paragrafo riguardante l'edema maculare
- *Alcuni effetti indesiderati possono essere o diventare gravi*
- Iperensione (Fingolimod Accord può causare un lieve aumento della pressione arteriosa)
- Dolore muscolare
- Dolore alle articolazioni.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Bassi livelli di alcuni globuli bianchi nel sangue (neutrofili)
- Umore depresso
- Nausea.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- Cancro del sistema linfatico (linfoma).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Gonfiore periferico.

Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta in maniera grave, informi il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/contenti/segnalazioni-reazioni-diverse>. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fingolimod Accord

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sui blister dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non utilizzare confezioni danneggiate o che mostrano segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fingolimod Accord

- Il principio attivo è fingolimod.
- Ogni capsula contiene 0,5 mg di fingolimod (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono:
Contenuto della capsula: amido pregelatinizzato, magnesio stearato;
Involucro della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172);
Inchiostro: lacca (E504), glicole propilenico (E1520), potassio idrossido, ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Fingolimod Accord e contenuto della confezione

Capsula di gelatina con testa opaca di colore giallo intensobianco opaco di dimensioni "3" e incisione "FO 0,5 mg" sulla testa e due bande radiali di colore giallo incise sul corpo contenente polvere bianca/ biancastra. Ogni capsula misura circa 15,8 mm di lunghezza.

Fingolimod Accord è disponibile in confezioni contenenti 7, 28 o 98 capsule rigide in blister in PVC/PVDC/alluminio. Confezioni contenenti 7 x 1, 28 x 1 o 98 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/PVDC/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Pharmador Healthcare Limited
KWZGA Kordh Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il 07/2021.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

КОPIЯ ВІРНА
Самченко І.І. *[Signature]*

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fingolimod Accord 0,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fingolimod Accord 0,5 mg capsule rigide

Ciascuna capsula contiene fingolimod cloridrato equivalente a 0,5 mg di fingolimod.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Capsula di gelatina con testa opaca di colore giallo intenso/ bianco opaco di dimensioni "3" e incisione "FO 0.5 mg" sulla testa e due bande radiali di colore giallo incise sul corpo contenente polvere bianca/ biancastra.

Ogni capsula misura circa 15,8 mm di lunghezza.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fingolimod Accord è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:

- pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia modificante la malattia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di *washout*)
oppure
- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella sclerosi multipla.

Posologia

Negli adulti, la dose raccomandata di Fingolimod Accord è una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno.

Nei pazienti pediatrici (10 anni di età e oltre), la dose raccomandata dipende dal peso corporeo:

- pazienti pediatrici con peso corporeo ≤ 40 kg: una capsula da 0,25 mg per via orale una volta al giorno;
- pazienti pediatrici con peso corporeo > 40 kg: una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno.

I pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con le capsule da 0,25 mg e successivamente raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg devono passare al trattamento con le capsule da 0,5 mg.

Nel passaggio da una dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg, si raccomanda di ripetere lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento.

Fingolimod Accord non è disponibile in dosaggio di 0,25 mg. Per tale dose, si consiglia di utilizzare gli altri prodotti medicinali contenenti fingolimod disponibili sul mercato.

Fingolimod Accord può essere assunto con o senza cibo.

Le capsule devono essere sempre deglutite intatte, senza aprirle.

Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento per la prima dose qualora il trattamento venga interrotto per:

- 1 o più giorni durante le prime 2 settimane di trattamento
- più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento
- più di 2 settimane dopo un mese di trattamento.

Se l'interruzione del trattamento è di durata minore rispetto a quella descritta sopra, il trattamento deve continuare con la somministrazione della dose successiva come pianificato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Fingolimod Accord deve essere usato con cautela nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni in quanto i dati di sicurezza ed efficacia disponibili sono insufficienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei principali studi registrativi condotti nella sclerosi multipla, Fingolimod Accord non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Sulla base degli studi di farmacologia clinica, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a severa.

Compromissione epatica

Fingolimod Accord non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.3). Sebbene non sia necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, si raccomanda cautela quando si inizia il trattamento in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di fingolimod nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Sono disponibili dati molto limitati nei bambini di età compresa tra 10–12 anni (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sindrome da immunodeficienza.

- Pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, compresi pazienti immunocompromessi (inclusi quelli trattati con terapie immunosoppressive concomitanti o quelli immunocompromessi da terapie precedenti).
- Infezioni attive severe, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi).
- Tumori maligni in fase attiva.
- Severa compromissione epatica (Child-Pugh classe C).
- Pazienti che nei 6 mesi precedenti hanno avuto infarto del miocardio (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento antiaritmico con medicinali antiaritmici di classe Ia o classe III (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o con blocco AV di terzo grado o con sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con un intervallo QTc basale ≥ 500 msec (vedere paragrafo 4.4).
- Durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bradiaritmia

L'inizio del trattamento con Fingolimod Accord comporta una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare, compresi isolati episodi di blocco atrio-ventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Dopo la somministrazione della prima dose, la diminuzione della frequenza cardiaca inizia entro un'ora ed è massima entro le prime 6 ore. Questo effetto post-dose persiste nei giorni seguenti, benché sia in genere di minore intensità, e di solito diminuisce nel corso delle settimane successive. Continuando la somministrazione, la frequenza cardiaca media ritorna verso i valori basali entro un mese. Tuttavia in particolari pazienti può accadere che la frequenza cardiaca non ritorni al valore basale entro la fine del primo mese. Le anomalie della conduzione sono state di solito transitorie e asintomatiche, generalmente non hanno richiesto alcun trattamento e si sono risolte entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento. Se necessario, la diminuzione della frequenza cardiaca indotta da fingolimod può essere annullata dalla somministrazione parenterale di dosi di atropina o isoprenalina.

Tutti i pazienti devono effettuare un elettrocardiogramma e la misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose di Fingolimod Accord e dopo 6 ore. Tutti i pazienti devono essere monitorati per un periodo di 6 ore al fine di verificare l'insorgenza di segni e sintomi di bradicardia, con la misurazione ad ogni ora della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) durante queste 6 ore.

Le stesse precauzioni previste per la prima dose di trattamento sono raccomandate quando i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 mg a quella di 0,5 mg.

Se si dovessero verificare sintomi di bradiaritmia dopo la somministrazione, devono essere adottate adeguate procedure di gestione clinica del paziente e il monitoraggio deve continuare fino a quando i sintomi non si siano risolti. Qualora un paziente dovesse richiedere un intervento farmacologico durante il monitoraggio della prima dose, il monitoraggio deve essere proseguito sino al mattino successivo in una struttura ospedaliera e deve essere ripetuto dopo la seconda dose di Fingolimod Accord.

Se al termine delle 6 ore il valore della frequenza cardiaca risulta il più basso tra quelli rilevati dopo la somministrazione della prima dose (il che suggerisce che l'effetto farmacodinamico massimo sul cuore può non essere ancora manifesto), il monitoraggio deve continuare per almeno 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenta nuovamente. È inoltre richiesto un monitoraggio aggiuntivo (almeno sino al mattino successivo e comunque sino a risoluzione dei sintomi) se, dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose, la frequenza cardiaca risulta <45 battiti al minuto negli adulti, <55 battiti al minuto nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o <60 battiti al minuto nei pazienti pediatrici di età tra 10 e sotto i 12 anni, o se l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrio-ventricolare di nuova insorgenza di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec. Anche la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio (almeno sino al mattino successivo).

A seconda della durata dell'interruzione e della durata del trattamento (tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la sua interruzione), quando si riprende il trattamento con fingolimod si possono ripresentare gli effetti sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrioventricolare. Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento per la prima dose qualora il trattamento venga interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Casi molto rari di inversione dell'onda T sono stati segnalati in pazienti adulti trattati con fingolimod. In caso di inversione dell'onda T, il medico curante deve assicurarsi che non vi siano segni o sintomi di ischemia miocardica associata. Se si sospetta la presenza di ischemia miocardica, si raccomanda di consultare un cardiologo.

A causa del rischio di gravi disturbi del ritmo o di significativa bradicardia, Fingolimod Accord non deve essere utilizzato in pazienti con blocco seno-atriale, storia di bradicardia sintomatica, sincope ricorrente o arresto cardiaco, o in pazienti con significativo prolungamento del tratto QT (QTc >470 msec [donne adulte], QTc >460 msec [bambine] o >450 msec [uomini adulti e bambini]), ipertensione non controllata o severa apnea notturna (vedere anche paragrafo 4.3). Il trattamento con Fingolimod Accord deve essere considerato in questi pazienti solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali e prima di iniziare il trattamento si deve consultare un cardiologo per definire il monitoraggio più adeguato. Si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo per l'inizio del trattamento (vedere anche paragrafo 4.5).

Fingolimod Accord non è stato studiato in pazienti con aritmie che richiedono un trattamento con antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o classe III (es. amiodarone, sotalolo). Gli antiaritmici di classe Ia e di classe III sono stati associati a casi di torsione di punta in pazienti con bradicardia (vedere paragrafo 4.3).

L'esperienza con fingolimod è limitata nei pazienti in trattamento concomitante con beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio che provocano diminuzione della frequenza cardiaca (come verapamil o diltiazem), o con altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. ivabradina, digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina). Poiché l'inizio del trattamento con fingolimod è anche associato alla diminuzione della frequenza cardiaca (vedere anche paragrafo 4.8 "Bradiparitmia"), l'uso concomitante di questi farmaci all'inizio del trattamento con Fingolimod Accord può essere associato a bradicardia severa e a blocco cardiaco. A causa dei potenziali effetti additivi sulla frequenza cardiaca, il trattamento con Fingolimod Accord non deve essere iniziato in pazienti che sono in terapia con questi farmaci (vedere anche paragrafo 4.5). In questi pazienti il trattamento con Fingolimod Accord deve essere considerato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali. Se si prende in considerazione la terapia con Fingolimod Accord, prima di iniziare il trattamento si raccomanda di consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non provochino diminuzione della frequenza cardiaca. Qualora non fosse possibile interrompere il trattamento con questi farmaci, si deve consultare un cardiologo per definire un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento. Si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo (vedere anche paragrafo 4.5).

Intervallo QT

In uno studio approfondito sull'intervallo QT condotto con dosi di fingolimod di 1,25 mg o 2,5 mg, allo stato stazionario (quando l'effetto cronotropo negativo di fingolimod era ancora presente) il trattamento con fingolimod ha indotto un prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc), con il limite superiore del 90% dell'intervallo di confidenza $\leq 13,0$ ms. Non è stata osservata una correlazione dose-risposta o esposizione-risposta tra fingolimod e il prolungamento dell'intervallo QTc. Non è stato osservato un segnale che suggerisca in modo coerente che il trattamento con fingolimod possa aumentare l'incidenza delle anomalie dell'intervallo QTc, né come valore assoluto né come variazione rispetto al basale.

Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati. Negli studi in pazienti con sclerosi multipla non è stato osservato alcun prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QTc, ma i pazienti a rischio di sviluppare prolungamento dell'intervallo QT non sono stati inclusi negli studi clinici.

È meglio evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc nei pazienti con significativi fattori di rischio, quali ad esempio ipokaliemia o prolungamento congenito dell'intervallo QT.

Effetti immunosoppressivi

Fingolimod ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti a rischio di infezioni, comprese infezioni opportunistiche che possono essere fatali, e aumenta il rischio di sviluppare linfomi e altri tumori maligni, in particolare quelli cutanei. I medici devono monitorare attentamente i pazienti, specialmente quelli con condizioni concomitanti o fattori noti, come una precedente terapia immunosoppressiva. Se si sospetta questo rischio, l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione caso per caso (vedere anche paragrafo 4.4 "Infezioni" e "Tumori cutanei" e paragrafo 4.8 "Linfomi").

Infezioni

Un effetto farmacodinamico rilevante di Fingolimod Accord è la riduzione dose-dipendente della conta dei linfociti periferici fino al 20-30% dei valori basali. Ciò è dovuto al sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidei (vedere paragrafo 5.1).

Prima dell'inizio del trattamento con Fingolimod Accord deve essere disponibile un emocromo completo recente (cioè effettuato nei 6 mesi precedenti o dopo l'interruzione della terapia precedente). Si raccomanda inoltre, durante il trattamento, di valutare l'emocromo periodicamente dopo 3 mesi e successivamente almeno ogni anno, e in caso di insorgenza di segni di infezione. Una conta linfocitaria assoluta inferiore a $0,2 \times 10^9/l$, se confermata, deve condurre all'interruzione del trattamento fino a ritorno al valore normale, in quanto negli studi clinici nei pazienti con conta linfocitaria assoluta inferiore a $0,2 \times 10^9/l$ il trattamento con fingolimod è stato interrotto.

L'inizio del trattamento con Fingolimod Accord deve essere posticipato nei pazienti con infezioni severe in corso fino alla risoluzione.

Gli effetti di Fingolimod Accord sul sistema immunitario possono aumentare il rischio di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.8). Si deve intervenire con strategie diagnostiche e terapeutiche efficaci nei pazienti in trattamento con Fingolimod Accord che presentano sintomi di infezioni. Quando si valuta un paziente con una sospetta infezione potenzialmente grave, si deve considerare la possibilità di rivolgersi a un medico esperto nel trattamento delle infezioni. I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente i sintomi di infezione al proprio medico.

Se in un paziente si sviluppa un'infezione grave si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con *Fingolimod Accord* e valutare il rapporto beneficio-rischio prima di riprendere il trattamento.

L'eliminazione di fingolimod dopo l'interruzione della terapia può richiedere fino a due mesi e pertanto si deve continuare a sorvegliare la comparsa di infezioni durante questo periodo. I pazienti devono essere istruiti a segnalare i sintomi di infezione nei due mesi successivi all'interruzione di fingolimod.

Infezione virale da herpes

Casi gravi, a rischio di vita e talvolta fatali di encefalite, meningite e meningoencefalite causati da virus herpes simplex e da virus varicella zoster si sono verificati con *Fingolimod Accord* in qualsiasi momento durante il trattamento. Se si verificano encefalite erpetica, meningite o meningoencefalite, il trattamento con *Fingolimod Accord* deve essere interrotto e deve essere somministrato un appropriato trattamento per le rispettive infezioni.

È necessario che i pazienti siano valutati in merito al loro stato di immunità per la varicella prima di iniziare il trattamento con *Fingolimod Accord*. In assenza di storia di varicella confermata da un medico o di prove che attestino che sia stato effettuato un ciclo vaccinale completo contro la varicella, si raccomanda di sottoporre i pazienti al dosaggio degli anticorpi verso il virus varicella-zoster (VZV) prima di iniziare la terapia con fingolimod. Per i pazienti con titolo anticorpale negativo si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella prima di iniziare il trattamento con *Fingolimod Accord* (vedere paragrafo 4.8). L'inizio del trattamento con fingolimod deve essere posticipato di 1 mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace.

Meningite criptococcica

Casi di meningite da criptococco (un'infezione fungina), talvolta fatali, sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing dopo circa 2-3 anni di trattamento, sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano sintomi e segni compatibili con la meningite da criptococco (es. cefalea accompagnata da disturbi mentali come confusione, allucinazioni e/o disturbi della personalità) devono essere sottoposti ad una tempestiva valutazione diagnostica. Se la diagnosi di meningite da criptococco è confermata, fingolimod deve essere sospeso e si deve iniziare un trattamento appropriato. Una consultazione multidisciplinare (es. specialista in malattie infettive) deve essere eseguita se si ritiene necessaria la ripresa del trattamento con fingolimod.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è stata segnalata durante il trattamento con fingolimod (vedere paragrafo 4.8) successivamente al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può rivelarsi fatale o determinare grave disabilità. Casi di PML si sono verificati dopo circa 2-3 anni di trattamento in monoterapia senza precedente esposizione a natalizumab. Sebbene sembri che il rischio stimato aumenti con l'esposizione cumulativa nel tempo, una relazione precisa con la durata del trattamento non è nota. Ulteriori casi di PML si sono verificati in pazienti trattati in precedenza con natalizumab, di cui è nota l'associazione con la PML. La PML si può verificare solo in presenza di un'infezione da JCV. Se si effettua il test per la ricerca del JCV, si deve considerare che l'influenza della linfopenia sull'accuratezza del test per gli anticorpi anti-JCV non è stata studiata in pazienti trattati con fingolimod. Si deve anche sottolineare che un test negativo per gli anticorpi anti-JCV non esclude la possibilità di una successiva infezione da JCV. Prima di iniziare il trattamento con fingolimod deve essere disponibile una risonanza magnetica (RM) basale (di norma effettuata entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) da usare come riferimento. I risultati della RM possono essere evidenti prima di segni o sintomi clinici. Durante le RM di routine (in accordo con le raccomandazioni nazionali e locali), i medici devono prestare attenzione alle lesioni indicative di PML. La RM può essere considerata nell'ambito di un aumento del livello di vigilanza in pazienti considerati ad aumentato rischio di PML. Casi di PML asintomatica sulla base dei risultati della RM e di positività

per DNA del JCV nel liquido cerebrospinale sono stati riportati in pazienti trattati con fingolimod. In caso di sospetta PML, si deve eseguire immediatamente una RM con finalità diagnostiche e si deve interrompere il trattamento con fingolimod fino a quando la PML non sia stata esclusa.

Infezione da papilloma virus umano

Casi di infezione da papilloma virus umano (HPV), compresi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV, sono stati segnalati durante il trattamento con fingolimod nella fase successiva all'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.8). A causa delle proprietà immunosoppressive di fingolimod, si deve prendere in considerazione la vaccinazione contro il virus HPV prima di iniziare il trattamento con fingolimod, tenendo conto delle raccomandazioni sulla vaccinazione. Si raccomanda lo screening per il cancro, compreso il Pap test, come da standard di cura.

Edema maculare

È stato segnalato edema maculare con o senza disturbi visivi nello 0,5% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg, principalmente nei primi 3-4 mesi di terapia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda pertanto una valutazione oftalmologica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento. Se i pazienti segnalano disturbi visivi in qualsiasi momento durante il trattamento, si deve effettuare un esame del fondo oculare, compresa la macula.

I pazienti con storia di uveite e i pazienti con diabete mellito sono a maggior rischio di sviluppare edema maculare (vedere paragrafo 4.8). Fingolimod Accord non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla e concomitante diabete mellito. Si raccomanda di sottoporre i pazienti con sclerosi multipla e concomitante diabete mellito o con storia di uveite a una valutazione oftalmologica prima di iniziare la terapia e a controlli di follow-up durante il trattamento.

La continuazione del trattamento in pazienti con edema maculare non è stata studiata. Si raccomanda di interrompere il trattamento con Fingolimod Accord qualora in un paziente si verifichi edema maculare. Per decidere se la terapia debba essere o meno ripresa dopo la guarigione, è necessario tenere in considerazione i potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

Danno epatico

In pazienti con sclerosi multipla trattati con fingolimod sono stati segnalati aumenti dei livelli degli enzimi epatici, in particolare dell'alanina aminotransferasi (ALT) ma anche della gamma glutamiltranspeptidasi (GGT) e dell'aspartato transaminasi (AST). Sono stati riportati anche alcuni casi di insufficienza epatica acuta che hanno richiesto trapianto di fegato e di danno epatico clinicamente significativo. Segni di danno epatico, inclusi enzimi epatici marcatamente elevati nel siero e bilirubina totale elevata, si sono verificati già dieci giorni dopo la prima somministrazione e sono stati riportati anche dopo l'uso prolungato. Negli studi clinici si sono verificati aumenti dei livelli di ALT ≥ 3 volte il limite superiore di normalità (ULN) nell'8,0% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg rispetto all'1,9% dei pazienti trattati con placebo. Aumenti di 5 volte il limite superiore di normalità si sono verificati nell'1,8% dei pazienti trattati con fingolimod e nello 0,9% dei pazienti trattati con placebo. Negli studi clinici il trattamento con fingolimod veniva interrotto se l'aumento era >5 volte il limite superiore di normalità. In alcuni pazienti sottoposti nuovamente al trattamento dopo sospensione, si è riverificato innalzamento delle transaminasi epatiche, a conferma che esiste una relazione tra questo aumento e fingolimod. Negli studi clinici aumenti delle transaminasi epatiche si sono verificati in qualsiasi momento durante il trattamento, anche se la maggior parte si è verificata nei primi 12 mesi. I livelli delle transaminasi epatiche sono ritornati ai valori normali dopo circa 2 mesi dall'interruzione di fingolimod.

Fingolimod non è stato studiato nei pazienti con severo danno epatico preesistente (Child-Pugh classe C) e pertanto non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

A causa delle proprietà immunosoppressive di fingolimod, l'inizio del trattamento deve essere ritardato nei pazienti con epatite virale attiva in corso fino alla risoluzione della fase attiva.

Prima dell'inizio del trattamento devono essere disponibili analisi recenti (cioè effettuate nei 6 mesi precedenti) dei livelli delle transaminasi e della bilirubina. In assenza di sintomi clinici, i livelli delle transaminasi epatiche e della bilirubina sierica devono essere controllati dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento e in seguito periodicamente fino a 2 mesi dopo l'interruzione di Fingolimod Accord. In assenza di sintomi clinici, se i livelli delle transaminasi epatiche sono maggiori di 3 volte ma minori di 5 volte il limite di normalità (ULN) senza incremento della bilirubina sierica, si deve predisporre un più frequente monitoraggio, comprese le misurazioni di bilirubina sierica e della fosfatasi alcalina (ALP), per determinare se si verificano ulteriori aumenti e per discernere se è presente un'etiologia alternativa della disfunzione epatica. Se i livelli di transaminasi epatiche sono almeno 5 volte l'ULN o almeno 3 volte l'ULN associati a un qualsiasi aumento della bilirubina sierica, il trattamento con Fingolimod Accord deve essere interrotto. Si deve continuare il monitoraggio epatico. Se i livelli sierici ritornano nella norma (anche nel caso sia stata identificata una causa alternativa della disfunzione epatica), il trattamento con Fingolimod Accord può essere ripreso sulla base di una attenta valutazione beneficio-rischio del paziente.

Nei pazienti che presentano sintomi di disfunzione epatica, come nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia, ittero e/o colorazione scura delle urine, devono essere valutati prontamente i livelli degli enzimi epatici e della bilirubina e qualora sia confermato un danno epatico significativo il trattamento deve essere interrotto. Il trattamento non deve essere ripreso a meno che possa essere stabilita una plausibile etiologia alternativa per i segnali e i sintomi di danno epatico.

Sebbene non vi siano dati per stabilire che i pazienti con malattia epatica preesistente presentino un maggior rischio di sviluppare valori elevati nei test di funzionalità epatica, si deve prestare cautela quando si somministra Fingolimod Accord a pazienti con una storia di malattia epatica significativa.

Interferenza con i dosaggi sierologici

Poiché fingolimod riduce la conta dei linfociti ematici tramite la loro redistribuzione negli organi linfoidi secondari, questa non può essere utilizzata per valutare lo stato linfocitario di un paziente trattato con Fingolimod Accord. Gli esami di laboratorio che prevedono l'utilizzo di cellule mononucleari circolanti richiedono volumi ematici maggiori a causa della riduzione nel numero dei linfociti circolanti.

Effetti sulla pressione arteriosa

I pazienti con ipertensione non controllata dai medicinali sono stati esclusi dagli studi clinici condotti prima della commercializzazione di Fingolimod Accord; pertanto, si raccomanda di prestare una particolare attenzione qualora pazienti con ipertensione non controllata vengano trattati con Fingolimod Accord.

Negli studi clinici condotti nei pazienti con sclerosi multipla, il trattamento con fingolimod 0,5 mg è stato associato ad un aumento medio di circa 3 mmHg della pressione sistolica e di circa 1 mmHg della pressione diastolica: questi aumenti si sono manifestati circa 1 mese dopo l'inizio del trattamento e si sono mantenuti con la continuazione del trattamento. In uno studio controllato verso placebo della durata di due anni l'ipertensione è stata segnalata come evento avverso nel 6,5% dei pazienti trattati con Fingolimod Accord 0,5 mg e nel 3,3% dei pazienti trattati con placebo. Pertanto la pressione deve essere controllata regolarmente durante il trattamento.

Effetti sul sistema respiratorio

Durante il trattamento con fingolimod sono state osservate lievi diminuzioni dose-dipendenti dei valori del volume espiratorio forzato (FEV₁) e della capacità di diffusione per il monossido di carbonio

(DLCO), diminuzioni che si sono verificate nel primo mese e sono rimaste stabili nel corso del trattamento. Fingolimod Accord deve essere usato con cautela nei pazienti con severi disturbi respiratori, fibrosi polmonare e broncopneumopatia cronica ostruttiva (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) sono stati segnalati alla dose di 0,5 mg, negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.8). I sintomi segnalati includevano insorgenza improvvisa di cefalea di grado severo, nausea, vomito, alterazione dello stato mentale, disturbi visivi e crisi convulsive. I sintomi della PRES sono in genere reversibili ma possono evolvere in ictus ischemico o emorragia cerebrale. Un ritardo nella diagnosi e nel trattamento può portare a conseguenze neurologiche permanenti. Se si sospetta la presenza di PRES, il trattamento con Fingolimod Accord deve essere interrotto.

Trattamento precedente con terapie immunosoppressive o immunomodulatorie

Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di fingolimod quando i pazienti passano da una terapia con teriflunomide, dimetilfumarato o alemtuzumab a fingolimod. Quando i pazienti passano da un'altra terapia modificante la malattia a Fingolimod Accord, si deve tenere in considerazione l'emivita di eliminazione e il meccanismo d'azione dell'altra terapia per evitare un effetto additivo sul sistema immunitario e, nello stesso tempo, ridurre al minimo il rischio di riattivazione della malattia. Si raccomanda di valutare un emocromo prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord per accertarsi che gli effetti sul sistema immunitario indotti dalla terapia precedente (es. citopenia) si siano risolti.

Generalmente il trattamento con Fingolimod Accord può essere iniziato immediatamente dopo l'interruzione della terapia con interferone o glatiramer acetato.

Nel caso del dimetilfumarato, il periodo di *washout* deve essere sufficiente a ripristinare un adeguato emocromo prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Accord.

A causa della lunga emivita di eliminazione di natalizumab, l'eliminazione richiede in genere fino a 2-3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Anche teriflunomide è eliminata lentamente dal plasma. Senza una procedura di eliminazione accelerata, la clearance di teriflunomide dal plasma può richiedere da diversi mesi fino a 2 anni. Si raccomanda di eseguire una procedura di eliminazione accelerata, come descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di teriflunomide, o, in alternativa, il periodo di *washout* non deve essere inferiore ai 3,5 mesi. Si deve prestare cautela quando i pazienti passano da una terapia con natalizumab o teriflunomide a Fingolimod Accord per quanto riguarda i potenziali effetti concomitanti sul sistema immunitario.

Alemtuzumab ha effetti immunosoppressivi intensi e prolungati. Poiché la reale durata di questi effetti non è nota, si raccomanda di non iniziare il trattamento con Fingolimod Accord dopo alemtuzumab a meno che i benefici del trattamento per il singolo paziente non siano chiaramente superiori ai rischi.

La decisione di co-somministrare trattamenti prolungati a base di corticosteroidi deve essere presa dopo attenta valutazione.

Co-somministrazione con potenti induttori del CYP450

Fingolimod deve essere usato con cautela in associazione a potenti induttori del CYP450. Si raccomanda di non co-somministrare l'erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

Tumori maligni

Tumori maligni cutanei

Vi sono state segnalazioni di carcinoma basocellulare (BCC) e altri tumori cutanei tra cui il melanoma maligno, il carcinoma a cellule squamose, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma a cellule di Merkel, in pazienti in trattamento con fingolimod (vedere paragrafo 4.8). È necessario monitorare l'eventuale comparsa di lesioni cutanee e si raccomanda di eseguire un controllo medico della cute all'inizio del trattamento e successivamente ogni 6-12 mesi tenendo in considerazione il giudizio clinico. Il paziente deve rivolgersi ad un dermatologo in caso di lesioni sospette.

Poiché esiste un rischio potenziale di escrescenze cutanee maligne, ai pazienti trattati con fingolimod deve essere sconsigliata l'esposizione alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere una fototerapia concomitante con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA.

Linfomi

Ci sono stati casi di linfoma in studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.8). I casi segnalati erano di natura eterogenea, principalmente linfoma non-Hodgkin, compresi linfomi a cellule B e a cellule T. Sono stati osservati casi di linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide). È stato osservato anche un caso fatale di linfoma a cellule B con positività per il virus Epstein-Barr. Se si sospetta un linfoma, il trattamento con Fingolimod Accord deve essere interrotto.

Donne in età fertile

A causa del rischio per il feto, l'uso di fingolimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Prima dell'inizio del trattamento, le donne in età fertile devono essere informate sul rischio per il feto, devono avere un test di gravidanza negativo e devono fare uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nei due mesi successivi all'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.6 e le informazioni presenti nel pacchetto informativo per il medico).

Lesioni tumefattive

Nel post marketing sono stati segnalati rari casi di lesioni tumefattive associate a una ricaduta di SM. In caso di ricadute gravi, si deve effettuare una RM per escludere la presenza di lesioni tumefattive. L'interruzione del trattamento deve essere considerata dal medico su base individuale, tenendo in considerazione i benefici e i rischi per il singolo paziente.

Ritorno dell'attività della malattia (effetto rebound) dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod

Nel post marketing, raramente sono state osservate severe esacerbazioni della malattia in alcuni pazienti che avevano interrotto il trattamento con fingolimod. Questo è stato in genere osservato entro 12 settimane dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod ma è stato anche segnalato fino a 24 settimane dopo la sospensione di fingolimod. Si raccomanda pertanto cautela quando si interrompe la terapia con fingolimod. Se si considera necessario interrompere il trattamento con fingolimod, la possibilità di un ritorno di malattia con attività eccezionalmente elevata deve essere tenuta in considerazione e i pazienti devono essere controllati per segni e sintomi rilevanti e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento appropriato (vedere sotto "Interruzione della terapia").

Interruzione della terapia

Sulla base dell'emivita del farmaco, nel caso si decida di interrompere il trattamento con Fingolimod Accord, è necessario lasciare un intervallo di 6 settimane senza terapia, per permettere di eliminare fingolimod dal sangue (vedere paragrafo 5.2). La conta dei linfociti ritorna progressivamente ai valori

di normalità entro 1-2 mesi dall'interruzione della terapia nella maggior parte dei pazienti (vedere paragrafo 5.1) sebbene il recupero completo possa richiedere un tempo significativamente più lungo in alcuni pazienti. L'avvio di altre terapie durante tale intervallo di tempo comporta un'esposizione concomitante a fingolimod. L'uso di farmaci immunosoppressori subito dopo l'interruzione della somministrazione di Fingolimod Accord può determinare un effetto additivo sul sistema immunitario e pertanto si raccomanda cautela.

Si raccomanda cautela anche quando si interrompe la terapia con fingolimod per il rischio di un effetto rebound (vedere sopra "Ritorno dell'attività della malattia (effetto rebound) dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod"). Se si ritiene necessario sospendere il trattamento con Fingolimod Accord, i pazienti devono essere controllati durante questo periodo per identificare i segnali rilevanti di un possibile effetto rebound.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è simile a quello degli adulti pertanto, le avvertenze e le precauzioni per gli adulti si applicano anche ai pazienti pediatrici.

In particolare, quando Fingolimod Accord è prescritto ai pazienti pediatrici si deve considerare quanto segue:

- al momento della prima somministrazione devono essere seguite precauzioni (vedere sopra "Bradiaritmia"). Le stesse precauzioni previste per la prima somministrazione sono raccomandate quando i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg;
- nello studio controllato pediatrico D2311, sono stati segnalati casi di crisi convulsive, ansia, umore depresso e depressione con una maggiore incidenza nei pazienti trattati con fingolimod rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a. Si richiede cautela in questo sottogruppo di popolazione (vedere "Popolazione pediatrica" al paragrafo 4.8);
- lievi aumenti isolati di bilirubina sono stati osservati nei pazienti pediatrici in trattamento con fingolimod;
- si raccomanda che i pazienti pediatrici completino tutte le immunizzazioni in accordo con le linee guida in vigore sull'immunizzazione prima di iniziare la terapia con Fingolimod Accord (vedere sopra "Infezioni");
- sono disponibili dati molto limitati nei bambini di età compresa tra 10–12 anni, di peso corporeo inferiore ai 40 kg o con stadio di Tanner <2 (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Si richiede cautela in questi sottogruppi per via della disponibilità molto limitata di conoscenze derivanti dallo studio clinico;
- non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive

Le terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non devono essere co-somministrate, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Si deve procedere con cautela anche quando i pazienti iniziano la terapia con Fingolimod Accord dopo aver interrotto il trattamento con terapie a lunga durata d'azione con effetti sul sistema immunitario, come ad esempio natalizumab, teriflunomide o mitoxantrone (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici sulla sclerosi multipla il trattamento concomitante delle ricadute con un breve ciclo di corticosteroidi non è stato associato ad un aumentato tasso di infezioni.

Vaccinazioni

Durante il trattamento e nei due mesi successivi l'interruzione del trattamento con Fingolimod Accord le vaccinazioni possono risultare meno efficaci. L'uso di vaccini vivi attenuati può determinare un rischio di infezioni e deve pertanto essere evitato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Sostanze che inducono bradicardia

Fingolimod è stato studiato in combinazione con atenololo e diltiazem. Quando fingolimod è stato somministrato con atenololo in uno studio di interazione condotto in volontari sani, all'inizio del trattamento si è verificata una riduzione aggiuntiva del 15% della frequenza cardiaca; tale effetto non si è osservato con diltiazem. A causa del potenziale effetto additivo sulla frequenza cardiaca, il trattamento con Fingolimod Accord non deve essere iniziato nei pazienti che assumono beta-bloccanti o altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca, come gli antiaritmici di classe Ia e III, i bloccanti del canale del calcio (come ad esempio verapamil o diltiazem), ivabradina, digossina, anticolinesterasici o pilocarpina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se per questi pazienti si prende in considerazione il trattamento con Fingolimod Accord, si deve consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non provochino diminuzione della frequenza cardiaca oppure per definire un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento. Qualora non fosse possibile interrompere il trattamento con i farmaci che diminuiscono la frequenza cardiaca, si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

Interazioni farmacocinetiche indotte da altre sostanze su fingolimod

Fingolimod è metabolizzato principalmente dal CYP4F2. Anche altri enzimi come il CYP3A4 possono intervenire nella sua metabolizzazione, in particolare nel caso di potente induzione del CYP3A4. Non è da attendersi che i potenti inibitori delle proteine trasportatrici influenzino il comportamento di fingolimod. La co-somministrazione di fingolimod con ketoconazolo ha determinato, tramite inibizione del CYP4F2, un aumento di 1,7 volte dell'esposizione (AUC) a fingolimod e a fingolimod fosfato. Si deve usare cautela nel somministrare fingolimod con sostanze che possono inibire il CYP3A4 (inibitori delle proteasi, antifungini azolici, alcuni macrolidi come claritromicina o telitromicina).

La co-somministrazione di carbamazepina 600 mg due volte al giorno, raggiunto lo stato stazionario, e di una dose singola di fingolimod 2 mg ha ridotto l'AUC di fingolimod e del suo metabolita del 40% circa. Altri potenti induttori dell'enzima CYP3A4, come ad esempio rifampicina, fenobarbitale, fenitoina, efavirenz e l'erba di san Giovanni, possono indurre una riduzione dell'AUC di fingolimod e del suo metabolita almeno di questa entità. Poiché questo può potenzialmente comprometterne l'efficacia, si deve procedere con cautela quando si somministrano in associazione. La co-somministrazione con l'erba di San Giovanni non è comunque raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche indotte da fingolimod su altre sostanze

È improbabile che fingolimod interagisca con sostanze metabolizzate principalmente dagli enzimi del CYP450 o da substrati delle principali proteine trasportatrici.

La co-somministrazione di fingolimod con ciclosporina non ha determinato alcun cambiamento nell'esposizione alla ciclosporina o a fingolimod. Pertanto, non è da attendersi che fingolimod modifichi la farmacocinetica dei medicinali che sono substrati del CYP3A4.

La co-somministrazione di fingolimod con contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel) non ha comportato alcun cambiamento nell'esposizione ai contraccettivi orali. Non sono stati condotti studi di interazione con contraccettivi orali contenenti progestinici; tuttavia non è da attendersi un effetto di fingolimod sull'esposizione a tali farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione nelle donne

L'uso di fingolimod è controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, prima di iniziare il trattamento in donne potenzialmente fertili, deve essere disponibile un test di gravidanza negativo e devono essere fornite informazioni sui gravi rischi per il feto. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nei 2 mesi successivi all'interruzione del trattamento con Fingolimod Accord poiché fingolimod richiede circa 2 mesi per essere eliminato dall'organismo dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Misure specifiche sono anche incluse nel pacchetto informativo per il medico. Queste misure devono essere attuate prima della prescrizione di fingolimod a pazienti di sesso femminile e durante il trattamento.

Quando si interrompe la terapia con fingolimod per pianificare una gravidanza, deve essere considerata la possibilità di un ritorno dell'attività della malattia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Sulla base dell'esperienza nell'uomo, i dati post-marketing suggeriscono che l'uso di fingolimod è associato ad un aumento di 2 volte il rischio di gravi malformazioni congenite quando è somministrato durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale (2-3%; EUROCAT).

Le seguenti gravi malformazioni sono state segnalate più frequentemente:

- malattia cardiaca congenita come difetti del setto atriale e ventricolare, tetralogia di Fallot
- anomalie renali
- anomalie muscolo scheletriche.

Non vi sono dati sugli effetti di fingolimod sul travaglio e sul parto.

Gli studi animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, compresi la perdita del feto e difetti d'organo, in particolare tronco arterioso persistente e difetto del setto ventricolare (vedere paragrafo 5.3). Inoltre è noto che il recettore su cui agisce fingolimod (sfingosina 1-fosfato) è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi.

Di conseguenza, fingolimod è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Fingolimod deve essere interrotto 2 mesi prima di pianificare una gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento, fingolimod deve essere interrotto. Deve essere fornita consulenza medica sul rischio di effetti dannosi per il feto associati con il trattamento e devono essere effettuati esami ecografici.

Allattamento

Fingolimod è escreto nel latte di animali trattati durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). A causa delle potenziali reazioni avverse severe a fingolimod nei lattanti, le donne in trattamento con Fingolimod Accord non devono allattare con latte materno.

Fertilità

I dati degli studi preclinici non indicano che fingolimod sia associato a un maggior rischio di riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fingolimod non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia, all'inizio del trattamento, possono verificarsi capogiri o sonnolenza. Quando si inizia il trattamento con Fingolimod Accord si raccomanda di tenere in osservazione i pazienti per 6 ore (vedere paragrafo 4.4 "Bradiaritmia").

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti (incidenza $\geq 10\%$) alla dose di 0,5 mg sono state mal di testa (24,5%), aumento degli enzimi epatici (15,2%), diarrea (12,6%), tosse (12,3%), influenza (11,4%), sinusite (10,9%) e mal di schiena (10,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse segnalate negli studi clinici e quelle derivanti dall'esperienza post-marketing mediante segnalazioni spontanee o da casi di letteratura. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Influenza Sinusite
Comune:	Infezioni da herpes virus Bronchite Tinea versicolor
Non comune:	Polmonite
Non nota	Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)** Infezioni da Cryptococcus **
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Carcinoma basocellulare
Non comune:	Melanoma maligno****
Raro:	Linfoma*** Carcinoma a cellule squamose****
Molto raro:	Sarcoma di Kaposi****
Non nota:	Carcinoma a cellule di Merkel***
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Linfopenia Leucopenia
Non comune:	Trombocitopenia
Non nota:	Anemia emolitica autoimmune*** Edema periferico***
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Reazioni di ipersensibilità, inclusi eruzione cutanea, orticaria e angioedema subito dopo l'inizio del trattamento***
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione
Non comune:	Umore depresso

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea
Comune:	Capogiri Emicrania
Non comune:	Crisi convulsiva
Raro:	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)*
Non nota:	Severa esacerbazione della malattia dopo l'interruzione del trattamento di fingolimod***
Patologie dell'occhio	
Comune:	Visione offuscata
Non comune:	Edema maculare
Patologie cardiache	
Comune:	Bradycardia Blocco atrioventricolare
Molto raro:	Inversione dell'onda T***
Patologie vascolari	
Comune:	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Tosse
Comune:	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea
Non comune:	Nausea***
Patologie epatobiliari	
Non nota:	Insufficienza epatica acuta***
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Eczema Alopecia Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Dolore dorsale
Comune:	Mialgia Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Astenia
Esami diagnostici	
Molto comune:	Enzimi epatici aumentati (aumento dei livelli di alanina transaminasi, gamma glutamiltransferasi, aspartato transaminasi)
Comune:	Diminuzione del peso*** Aumento dei livelli ematici dei trigliceridi
Non comune:	Diminuzione della conta dei neutrofili
* La categoria di frequenza degli eventi è stata basata su un'esposizione a fingolimod stimata di circa 10.000 pazienti in tutti gli studi clinici.	
** PML e infezioni da Cryptococcus (inclusi casi di meningite da criptococco) sono state segnalate nell'esperienza post- marketing (vedere paragrafo 4.4).	
*** Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura.	
**** La categoria di frequenza e la valutazione del rischio sono state basate su un'esposizione a fingolimod 0,5 mg stimata di oltre 24.000 pazienti in tutti gli studi clinici.	

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, il tasso complessivo di infezioni (65,1%) segnalato con la dose di 0,5 mg è risultato simile a quello osservato con il placebo. Tuttavia le infezioni delle

basse vie respiratorie, principalmente bronchiti e, in misura minore, infezioni erpetiche e polmoniti, sono risultate più frequenti nei pazienti trattati con fingolimod.

Sono stati segnalati alcuni casi di infezione erpetica disseminata, inclusi casi fatali, anche con la dose di 0,5 mg.

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di infezioni da patogeni opportunisti, come ad esempio patogeni virali (es. virus varicella-zoster [VZV], virus di John Cunningham [JCV] responsabile della leucoencefalopatia multifocale progressiva, virus herpes simplex [HSV]), funghi (es. criptococchi incluso quello responsabile della meningite da criptococco) o batterici (es. micobatterio atipico), alcuni dei quali sono stati fatali (vedere paragrafo 4.4).

Casi di infezione da papilloma virus umano (HPV), compresi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV, sono stati segnalati durante il trattamento con fingolimod nella fase successiva all'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.4). Alla luce delle proprietà immunosoppressive di fingolimod, si deve prendere in considerazione la vaccinazione contro il virus HPV prima di iniziare il trattamento con fingolimod, tenendo conto delle raccomandazioni sulla vaccinazione. Si raccomanda lo screening per il cancro, compreso il Pap test, come da standard di cura.

Edema maculare

Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla l'edema maculare si è verificato nello 0,5% dei pazienti trattati con la dose raccomandata di 0,5 mg e nell'1,1% dei pazienti trattati con la dose più alta (1,25 mg). La maggior parte dei casi si è verificata entro i primi 3-4 mesi di terapia. Alcuni pazienti hanno riferito offuscamento della vista e diminuzione dell'acuità visiva; altri soggetti sono risultati asintomatici e la diagnosi è stata effettuata durante una visita oftalmologica di routine. L'edema maculare è generalmente migliorato o si è risolto spontaneamente dopo l'interruzione del trattamento. Non è stato studiato il rischio di recidiva dopo una nuova esposizione al trattamento.

L'incidenza dell'edema maculare è aumentata nei pazienti con sclerosi multipla con storia di uveite (17% con storia di uveite vs. 0,6% senza storia di uveite). Fingolimod non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla e diabete mellito, una patologia associata ad un aumentato rischio di edema maculare (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti sottoposti a trapianto renale in cui sono stati inclusi pazienti con diabete mellito, il trattamento con fingolimod 2,5 mg e 5 mg ha determinato un incremento di due volte l'incidenza di edema maculare.

Bradiparitmia

L'inizio del trattamento determina una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare. Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, la massima diminuzione nella frequenza cardiaca è stata osservata entro le prime 6 ore dopo l'inizio del trattamento, con diminuzioni della frequenza in media di 12-13 battiti al minuto in corso di trattamento con fingolimod 0,5 mg. Raramente si è osservata una diminuzione della frequenza cardiaca al di sotto dei 40 battiti al minuto nei pazienti adulti e al di sotto di 50 battiti al minuto nei pazienti pediatrici trattati con fingolimod 0,5 mg. La frequenza cardiaca media è ritornata verso i valori basali entro 1 mese di trattamento continuativo. La bradicardia è stata generalmente asintomatica, ma alcuni pazienti hanno manifestato sintomi da lievi a moderati, compresi ipotensione, capogiri, fatica e/o palpitazioni, che si sono risolti entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

In studi clinici nella sclerosi multipla, si è osservato blocco atrio-ventricolare di primo grado (prolungamento dell'intervallo PR all'ECG) dopo l'inizio del trattamento in pazienti adulti e pediatrici. Negli studi clinici in adulti si è verificato nel 4,7% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg, nel 2,8% dei pazienti trattati con interferone beta-1a intramuscolo e nell'1,6% dei pazienti trattati con placebo. In meno dello 0,2% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg è stato segnalato blocco atrio-ventricolare di secondo grado. Nell'esperienza post-marketing, durante le 6 ore di monitoraggio dopo la prima dose di fingolimod, sono stati segnalati isolati episodi di blocco atrio-

ventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea. I pazienti sono guariti spontaneamente. Le anomalie nella conduzione, osservate sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing, sono state solitamente transitorie, asintomatiche e si sono risolte entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento. Sebbene per la maggior parte dei pazienti non sia stato necessario alcun intervento medico, ad un paziente in trattamento con fingolimod 0,5 mg è stata somministrata isoprenalina in seguito ad un episodio asintomatico di blocco atrio-ventricolare di secondo grado di tipo Mobitz 1.

Nell'esperienza post-marketing, nelle 24 ore successive alla somministrazione della prima dose si sono verificati eventi isolati ad insorgenza tardiva, inclusa asistolia transitoria e morte inspiegabile. La valutazione di questi casi è complicata a causa della presenza di medicinali concomitanti e/o di patologie preesistenti. Non è certa la correlazione di questi eventi con fingolimod.

Pressione arteriosa

Negli studi clinici condotti in pazienti con sclerosi multipla, il trattamento con fingolimod 0,5 mg è stato associato ad un aumento medio della pressione sistolica di circa 3 mmHg e della pressione diastolica di circa 1 mmHg; questi aumenti si sono manifestati circa 1 mese dopo l'inizio del trattamento e si sono mantenuti con la continuazione del trattamento. È stata segnalata ipertensione nel 6,5% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg e nel 3,3% dei pazienti trattati con placebo. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati, entro il primo mese e nel primo giorno di trattamento, casi di ipertensione che possono richiedere il trattamento con farmaci antiipertensivi o l'interruzione di fingolimod (vedere anche paragrafo 4.4 "Effetti sulla pressione arteriosa").

Funzionalità epatica

In pazienti adulti e pediatrici con sclerosi multipla trattati con fingolimod sono stati segnalati aumenti dei livelli degli enzimi epatici. Negli studi clinici, si è osservato un innalzamento asintomatico dei livelli ematici di ALT ≥ 3 volte e ≥ 5 volte il limite superiore di normalità (ULN) rispettivamente nell'8,0% e nell'1,8% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg. In alcuni pazienti sottoposti nuovamente al trattamento dopo sospensione, si è riverificato innalzamento delle transaminasi epatiche, a conferma di una relazione esistente tra questo aumento e il medicinale. Negli studi clinici aumenti delle transaminasi epatiche si sono verificati in qualsiasi momento durante il trattamento, anche se la maggior parte si è verificata nei primi 12 mesi. I livelli di ALT sono ritornati nella norma circa 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento. In un piccolo numero di pazienti (N=10 alla dose di 1,25 mg, N=2 alla dose di 0,5 mg), in cui si sono verificati innalzamenti di ALT ≥ 5 volte il limite superiore di normalità e che hanno continuato la terapia con fingolimod, i valori di ALT sono tornati alla normalità entro circa 5 mesi (vedere anche paragrafo 4.4 "Funzionalità epatica").

Patologie del sistema nervoso

Negli studi clinici, in pazienti trattati con fingolimod alle dosi più elevate (1,25 mg e 5,0 mg), si sono verificati rari eventi che hanno interessato il sistema nervoso e che comprendono ictus ischemico ed emorragico e disturbi neurologici atipici, come ad esempio eventi simili alla encefalomielite acuta disseminata (EAD).

Casi di crisi convulsive, compreso stato epilettico, sono stati riportati con l'uso di fingolimod negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Patologie vascolari

Rari casi di arteriopatia occlusiva periferica si sono verificati in pazienti trattati con fingolimod alle dosi più elevate (1,25 mg).

Sistema respiratorio

Durante il trattamento con fingolimod sono state osservate lievi diminuzioni dose-dipendenti dei valori del volume espiratorio forzato (FEV₁) e della capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO), diminuzioni che si sono verificate nel primo mese e sono rimaste stabili nel corso del trattamento. Al mese 24 la riduzione in percentuale dei valori basali del FEV₁ previsto è stata del 2,7% per fingolimod 0,5 mg e dell'1,2% per il placebo, una differenza che si è risolta dopo l'interruzione del

trattamento. Per la DLCO le riduzioni al mese 24 sono state del 3,3% per fingolimod 0,5 mg e del 2,7% per il placebo (vedere anche paragrafo 4.4, Effetti sul sistema respiratorio).

Linfomi

Sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di linfoma di diverse tipologie, compreso un caso fatale di linfoma a cellule B con positività per il virus di Epstein-Barr (EBV). L'incidenza dei casi di linfoma non-Hodgkin (a cellule B e a cellule T) è risultata superiore negli studi clinici rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati anche alcuni casi di linfoma a cellule T, inclusi casi di linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide) (vedere anche paragrafo 4.4, Tumori maligni).

Sindrome emofagocitica

Sono stati segnalati casi molto rari di sindrome emofagocitica (*Haemophagocytic syndrome*, HPS) con esito fatale in pazienti trattati con fingolimod nel contesto di un'infezione. L'HPS è una condizione rara che è stata descritta in associazione ad infezioni, immunosoppressione e una varietà di malattie autoimmuni.

Popolazione pediatrica

Nello studio controllato pediatrico D2311 (vedere paragrafo 5.1), il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e meno di 18 anni) in trattamento con 0,25 mg o 0,5 mg di fingolimod al giorno è stato nel complesso simile a quello osservato nei pazienti adulti. Nello studio sono stati osservati, tuttavia, più disturbi neurologici e psichiatrici. È necessaria cautela in questo sottogruppo per via della disponibilità molto limitata di conoscenze derivanti dallo studio clinico.

Nello studio pediatrico, casi di crisi convulsive sono stati segnalati nel 5,6% dei pazienti trattati con fingolimod e nello 0,9% dei pazienti trattati con interferone beta-1a.

È noto che depressione e ansia si verificano con maggiore frequenza nella popolazione affetta da sclerosi multipla. Depressione e ansia sono state segnalate anche nei pazienti pediatrici trattati con fingolimod.

Lievi aumenti isolati di bilirubina sono stati osservati in pazienti pediatrici in trattamento con fingolimod.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole sino a 80 volte la dose raccomandata (0,5 mg) risultavano ben tollerate nei volontari sani adulti. Alla dose di 40 mg, 5 dei 6 soggetti hanno segnalato debole oppressione toracica o malessere clinicamente riferibili a reattività delle vie aeree.

Fingolimod può indurre bradicardia all'inizio del trattamento. La diminuzione della frequenza cardiaca si verifica solitamente entro un'ora dalla prima dose ed è massima entro le prime 6 ore. L'effetto cronotropo negativo di fingolimod persiste oltre le 6 ore e si attenua progressivamente nei giorni successivi di trattamento (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori dettagli). Vi sono state segnalazioni di rallentamento della conduzione atrio-ventricolare, con isolate segnalazioni di blocco atrio-ventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se il sovradosaggio coincide con la prima esposizione a fingolimod, è importante sottoporre il paziente a monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) con misurazione ad ogni ora della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, almeno durante le prime 6 ore (vedere paragrafo 4.4).

È inoltre richiesto un monitoraggio aggiuntivo (almeno sino al mattino successivo e comunque sino a risoluzione dei sintomi) se, dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose, la frequenza cardiaca risulta <45 battiti al minuto (bpm) negli adulti, <55 bpm nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o <60 bpm nei pazienti pediatrici tra 10 anni di età e sotto i 12 anni, o se l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrio-ventricolare di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec. Anche la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio (compreso il monitoraggio almeno sino al mattino successivo).

Fingolimod non viene eliminato né con la dialisi né con la plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori ad azione selettiva, codice ATC: L04AA27

Meccanismo d'azione

Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P). Per opera della sfingosina-chinasi fingolimod si trasforma nel metabolita attivo fingolimod fosfato che si lega, a basse concentrazioni nanomolari, al recettore S1P1 localizzato sulla superficie dei linfociti, e attraversa facilmente la barriera emato-encefalica per legarsi, nel sistema nervoso centrale, al recettore S1P1 collocato sulle cellule del sistema nervoso centrale (SNC). Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti, inibisce la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando redistribuzione anziché distruzione dei linfociti. Studi sugli animali hanno dimostrato che questa redistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni, comprese le cellule pro-infiammatorie Th17, nel SNC, dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale. Gli studi negli animali e gli esperimenti *in vitro* indicano che fingolimod può agire anche mediante l'interazione con i recettori S1P espressi sulle cellule del sistema nervoso centrale.

Effetti farmacodinamici

Entro 4-6 ore dalla prima somministrazione di fingolimod 0,5 mg, il numero dei linfociti nel sangue periferico si riduce a valori pari al 75% circa rispetto al valore basale. Proseguendo con le somministrazioni giornaliere, il numero dei linfociti continua a diminuire per due settimane, raggiungendo un valore minimo di circa 500 cellule/microlitro, oppure il 30% circa del valore basale. Il 18% dei pazienti ha raggiunto almeno una volta un valore minimo al di sotto delle 200 cellule/microlitro. Con il trattamento continuativo giornaliero il numero dei linfociti si mantiene basso. La maggior parte dei linfociti T e B migra regolarmente attraverso gli organi linfoidi: fingolimod agisce principalmente su queste cellule. Circa il 15-20% dei linfociti T ha un fenotipo TEM (effettore della memoria): queste cellule sono importanti per la sorveglianza immunitaria periferica. Poiché questo tipo di linfociti in genere non migra negli organi linfoidi, fingolimod non agisce su queste cellule. L'aumento del numero dei linfociti periferici è evidente nei giorni successivi all'interruzione del trattamento con fingolimod; le conte linfocitarie ritornano ai valori normali generalmente entro uno o due mesi. La somministrazione cronica di fingolimod determina una lieve diminuzione del numero dei neutrofili pari all'80% circa del valore basale. Fingolimod non agisce sui monociti.

Tabella 1 Studio D2301 (FREEDOMS): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,18**	0,40
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	70%**	46%
Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi†	17%	24%
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,70 (0,52-0,96)*	
Endpoint misurati mediante RM		
Numero mediano (medio) di lesioni in T2, nuove o ingranditesi in T2 in 24 mesi	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Numero mediano (medio) di lesioni ipercaptanti gadolinio a 24 mesi	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediana (media) della variazione percentuale del volume cerebrale in 24 mesi	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progressione della disabilità definita come incremento di 1 punto della EDSS confermato a 3 mesi		
** p<0,001, *p<0,05 rispetto al placebo		
Tutti gli endpoint clinici sono stati valutati mediante analisi <i>intent-to-treat</i> . Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

I pazienti che avevano completato la fase *core* dello studio FREEDOMS di 24 mesi sono potuti entrare nella fase di estensione in cieco per la dose (D2301E1) e ricevere fingolimod. In totale sono entrati 920 pazienti (n=331 hanno continuato alla dose di 0,5 mg, 289 alla dose di 1,25 mg, 155 sono passati da placebo a 0,5 mg e 145 da placebo a 1,25 mg). Dopo 12 mesi (mese 36), 856 pazienti (93%) erano ancora arruolati. Tra il 24° e il 36° mese, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) per i pazienti in trattamento con fingolimod 0,5 mg nella fase *core* dello studio e che avevano continuato alla stessa dose (0,5 mg) era 0,17 (0,21 nella fase *core* dello studio). Il tasso annualizzato di ricaduta per i pazienti che erano passati da placebo a fingolimod 0,5 mg era 0,22 (0,42 nella fase *core* dello studio).

Si sono ottenuti risultati simili in uno studio di fase III, della durata di 2 anni, randomizzato e controllato in doppio cieco verso placebo (D2309; FREEDOMS 2) condotto su 1.083 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (n=358 trattati con fingolimod 0,5 mg, 370 con fingolimod 1,25 mg, 355 con placebo). I valori mediani delle caratteristiche basali erano: età 41 anni, durata della malattia 8,9 anni, punteggio EDSS pari a 2,5.

Tabella 2 Studio D2309 (FREEDOMS 2): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,21**	0,40
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	71,5%**	52,7%
Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi†	25%	29%
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,83 (0,61-1,12)	
Endpoint misurati mediante RM		
Numero mediano (medio) di lesioni in T2, nuove o ingranditesi in T2 in 24 mesi	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Numero mediano (medio) di lesioni ipercaptanti gadolinio a 24 mesi	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Mediana (media) della variazione percentuale del volume cerebrale in 24 mesi	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progressione della disabilità definita come incremento di 1 punto della EDSS confermato a 3 mesi		
** p<0,001 rispetto al placebo		
Tutti gli endpoint clinici sono stati valutati mediante analisi <i>intent-to-treat</i> . Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

Nello studio D2302 (TRANSFORMS) di fase III, della durata di 1 anno, randomizzato, controllato in doppio cieco e *double-dummy* verso farmaco attivo (interferone beta-1a) sono stati inclusi 1.280 pazienti (n=429 trattati con fingolimod 0,5 mg, 420 con fingolimod 1,25 mg, 431 con iniezione intramuscolo di interferone beta-1a alla dose di 30 µg una volta alla settimana). I valori mediani delle caratteristiche basali erano: età 36 anni, durata della malattia 5,9 anni, punteggio EDSS pari a 2,0. I risultati dello studio sono presentati nella Tabella 3. Non vi è stata alcuna differenza significativa tra le dosi di 0,5 mg e 1,25 mg relativamente agli endpoint dello studio.

Tabella 3 Studio D2302 (TRANSFORMS): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	Interferone beta- 1a, 30 µg
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,16**	0,33
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 12 mesi	83%**	71%
Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi†	6%	8%
Hazard Ratio (IC al 95% CI)	0,71 (0,42-1,21)	
Endpoint misurati mediante RM		
Numero mediano (medio) di lesioni in T2, nuove o ingranditesi in 12 mesi	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Numero mediano (medio) di lesioni captanti gadolinio a 12 mesi	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediana (media) della variazione percentuale del volume cerebrale in 12 mesi	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progressione della disabilità definita come incremento di 1 punto della EDSS confermato a 3 mesi		
* p<0,01, **p<0,001 rispetto a interferone beta-1a		
Tutti gli endpoint clinici sono stati valutati mediante analisi <i>intent-to-treat</i> . Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

I pazienti che avevano completato la fase *core* dello studio TRANSFORMS di 12 mesi sono potuti entrare nella fase di estensione in cieco per la dose (D2302E1) e ricevere fingolimod. In totale sono entrati 1.030 pazienti, tuttavia 3 di questi non hanno ricevuto il trattamento (n=356 hanno continuato alla dose di 0,5 mg, 330 alla dose di 1,25 mg, 167 sono passati da interferone beta-1a a 0,5 mg e 174 da interferone beta-1a a 1,25 mg). Dopo 12 mesi (mese 24), 882 pazienti (86%) erano ancora arruolati. Tra il 12° e il 24° mese, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) per i pazienti in trattamento con fingolimod 0,5 mg nella fase *core* dello studio e che avevano continuato alla stessa dose (0,5 mg) era 0,20 (0,19 nella fase *core* dello studio). Il tasso annualizzato di ricaduta per i pazienti che erano passati da interferone beta-1a a fingolimod 0,5 mg era 0,33 (0,48 nella fase *core* dello studio).

I risultati raggruppati degli studi D2301 e D2302 hanno evidenziato una riduzione coerente e statisticamente significativa rispetto al controllo del tasso annualizzato di ricaduta nei sottogruppi definiti da sesso, età, precedente terapia per la sclerosi multipla, attività della malattia o disabilità al basale.

Ulteriori analisi dei risultati degli studi clinici dimostrano effetti significativi del trattamento in sottogruppi di pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza della somministrazione giornaliera di fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg una volta al giorno (dose selezionata sulla base del peso corporeo e dei valori di esposizione) sono state stabilite nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e <18 anni con sclerosi multipla recidivante-remittente.

Lo studio D2311 (PARADIGMS) è stato uno studio in doppio cieco, *double-dummy*, controllato verso comparatore attivo, con una durata flessibile fino a 24 mesi, con 215 pazienti di età compresa tra 10 e <18 anni (n=107 nel braccio di trattamento con fingolimod, n=108 nel braccio di trattamento con 30 µg di interferone beta-1a per via intramuscolare una volta alla settimana).

I valori mediani relativi alle caratteristiche basali erano: 16 anni di età, durata mediana della malattia

di 1,5 anni e punteggio EDSS di 1.5. La maggioranza dei pazienti presentava uno stadio di Tanner di 2 o maggiore (94,4%) e aveva un peso corporeo >40 kg (95,3%). Nel complesso, 180 (84%) pazienti avevano completato la fase core dello studio (n=99 [92,5%] nel braccio fingolimod, 81 [75%] nel braccio interferone beta-1a). I risultati sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4 Studio D2311 (PARADIGMS): principali risultati

	Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg	Interferone beta-1a 30 µg
Endpoint clinici	N=107	N=107 [#]
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,122**	0,675
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	85,7**	38,8
Endpoint misurati mediante RM		
Tasso annualizzato del numero di lesioni in T2, nuove o di nuovo allargamento	n=106	n=102
Media aggiustata	4,393**	9,269
Numero di lesioni T1 captanti gadolinio per scansione fino al mese 24	n=106	n=101
Media aggiustata	0,436**	1,282
Tasso annualizzato di atrofia cerebrale dal basale fino al mese 24	n=96	n=89
Media dei minimi quadrati	-0,48*	-0,80
#	Un paziente randomizzato al trattamento con interferone beta-1a per iniezione intramuscolare non è stato in grado di deglutire il medicinale fornito in <i>double-dummy</i> e ha interrotto lo studio. Il paziente è stato escluso dall'analisi completa e dai dataset di sicurezza.	
*	p<0,05, ** p<0,001, rispetto a interferone beta-1a.	
	Gli endpoint clinici sono stati valutati con l'analisi del set completo dei dati	

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati farmacocinetici sono stati ottenuti nei volontari sani adulti, nei pazienti adulti sottoposti a trapianto renale e nei pazienti adulti con sclerosi multipla.

Il metabolita farmacologicamente attivo responsabile dell'efficacia è fingolimod fosfato.

Assorbimento

L'assorbimento di fingolimod avviene lentamente (t_{max} di 12-16 ore) ed è esteso ($\geq 85\%$). La biodisponibilità assoluta apparente a seguito di somministrazione orale è del 93% (intervallo di confidenza 95%: 79-111%). Le concentrazioni ematiche allo stato stazionario sono raggiunte nell'arco di 1-2 mesi dopo la somministrazione di dosi singole giornaliere di fingolimod e i livelli allo stato stazionario sono circa 10 volte superiori a quelli riscontrati con la dose iniziale.

L'assunzione di cibo non modifica il valore della concentrazione di picco (C_{max}) o l'esposizione sistemica (AUC) di fingolimod. La C_{max} di fingolimod fosfato è risultata lievemente diminuita del 34% mentre l'AUC è rimasta inalterata. Pertanto Fingolimod Accord può essere assunto indifferentemente a stomaco pieno o vuoto (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Fingolimod si distribuisce rapidamente nei globuli rossi, ed è presente nell'86% delle cellule ematiche. Fingolimod fosfato ha una distribuzione nei globuli rossi inferiore del 17%. Il legame con le proteine plasmatiche di fingolimod e fingolimod fosfato è elevato (>99%).

Fingolimod si distribuisce ampiamente nei tessuti con un volume di distribuzione di circa 1.200 ± 260 litri. Uno studio condotto in quattro volontari sani che avevano ricevuto una dose singola endovena di un analogo di fingolimod marcato con iodio e radio, ha dimostrato che fingolimod penetra nel cervello. In uno studio condotto su 13 pazienti maschi con sclerosi multipla che avevano assunto fingolimod 0,5 mg/die, la quantità media di fingolimod (e fingolimod fosfato) nell'eiaculato seminale allo stato stazionario è risultata approssimativamente 10.000 volte inferiore della dose orale somministrata (0,5 mg).

Biotrasformazione

Nell'uomo fingolimod è metabolizzato mediante fosforilazione stereoselettiva reversibile con formazione dell'enantiomero (S) farmacologicamente attivo di fingolimod fosfato. Fingolimod è eliminato mediante biotrasformazione ossidativa, catalizzata principalmente dal CYP4F2 e forse da altri isoenzimi, e successiva degradazione a metaboliti inattivi, simile a quella degli acidi grassi. È stata anche osservata la formazione di analoghi ceramidici non polari farmacologicamente inattivi di fingolimod. Il principale enzima coinvolto nel metabolismo di fingolimod è parzialmente identificato e può essere il CYP4F2 o il CYP3A4.

In seguito a singola somministrazione orale di fingolimod [^{14}C], i principali componenti correlati a fingolimod, rilevati nel sangue dal loro contributo all'AUC fino a 34 giorni dopo la somministrazione sul totale di componenti radiomarcanti, sono fingolimod stesso (23%), fingolimod fosfato (10%) e alcuni metaboliti inattivi (M3 metabolita acido carbossilico (8%), M29 ceramide metabolita (9%) e M30 ceramide metabolita (7%)).

Eliminazione

La clearance ematica di fingolimod è $6,3 \pm 2,3$ l/ore e l'emivita terminale media di eliminazione ($t_{1/2}$) è di 6-9 giorni. I livelli ematici di fingolimod e di fingolimod fosfato diminuiscono in parallelo nella fase terminale, determinando così emivite simili per entrambe le molecole.

Dopo somministrazione orale circa l'81% della dose viene escreta lentamente nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi. Fingolimod e fingolimod fosfato non sono escreti inalterati nelle urine ma sono presenti come maggiori componenti nelle feci, con quantità che rappresentano ciascuno meno del 2,5% della dose. Dopo 34 giorni il recupero della dose somministrata è pari all'89%.

Linearità

Le concentrazioni di fingolimod e fingolimod fosfato aumentano in modo apparentemente proporzionale alla dose dopo somministrazioni ripetute di singole dosi giornaliere di 0,5 mg o 1,25 mg.

Caratteristiche in popolazioni specifiche

Genere, etnia e compromissione renale

La farmacocinetica di fingolimod e di fingolimod-fosfato non presenta differenze tra maschi e femmine, in pazienti di diversa origine etnica o in pazienti affetti da compromissione renale di grado da lieve a severa.

Compromissione epatica

In soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classi Child-Pugh A, B e C) non è stata osservata alcuna modifica nella C_{\max} di fingolimod, mentre l'AUC di fingolimod è aumentata rispettivamente del 12%, del 44% e del 103%. In pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) la C_{\max} di fingolimod fosfato è diminuita del 22% e l'AUC non è risultata sostanzialmente modificata. La farmacocinetica di fingolimod fosfato non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'emivita di eliminazione apparente di fingolimod è

rimasta invariata nei soggetti con compromissione epatica lieve, mentre è risultata aumentata di circa il 50% nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Fingolimod non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3). La terapia con fingolimod deve essere iniziata con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione anziana

L'esperienza clinica e i dati di farmacocinetica nei pazienti di età superiore a 65 anni sono limitati. Fingolimod Accord deve essere usato con cautela nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici (di età da 10 anni e oltre), la concentrazione di fingolimod fosfato aumenta in modo apparentemente proporzionale alla dose tra 0,25 mg e 0,5 mg.

La concentrazione di fingolimod fosfato allo stato stazionario è circa del 25% inferiore nei pazienti pediatrici (10 anni di età e oltre) dopo somministrazione giornaliera di 0,25 mg o 0,5 mg di fingolimod rispetto alla concentrazione nei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg una volta al giorno.

Non sono disponibili dati per pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo preclinico di sicurezza di fingolimod è stato valutato in topi, ratti, cani e scimmie. I principali organi bersaglio sono stati il sistema linfoide (linfopenia e atrofia linfoide), i polmoni (aumento di peso, ipertrofia della muscolatura liscia a livello della giunzione bronchiolo-alveolare), e in varie specie il cuore (effetto cronotropo negativo, aumento della pressione sanguigna, cambiamenti perivascolari e degenerazione del miocardio); in uno studio a 2 anni fingolimod è risultato attivo sui vasi sanguigni (vasculopatia) solo nel ratto a dosi di 0,15 mg/kg e superiori, equivalenti a circa 4 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) ad una dose giornaliera di 0,5 mg.

Nessuna evidenza di cancerogenicità è stata osservata in uno studio della durata di 2 anni effettuato sui ratti con dosi orali di fingolimod fino alla dose massima tollerata di 2,5 mg/kg, che rappresenta un margine di circa 50 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) alla dose di 0,5 mg. Tuttavia, in uno studio a 2 anni nei topi è stata osservata una maggiore incidenza di linfoma maligno a dosi di 0,25 mg/kg e superiori, equivalente a circa 6 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) ad una dose giornaliera di 0,5 mg.

Negli studi animali fingolimod non è risultato essere mutageno o clastogeno.

Fingolimod non ha avuto alcun effetto sul numero/motilità degli spermatozoi o sulla fertilità dei ratti maschi e femmine fino alla dose massima testata (10 mg/kg), il che rappresenta un margine di circa 150 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) ad una dose giornaliera di 0,5 mg.

Fingolimod si è dimostrato teratogeno nel ratto, quando somministrato a dosi di 0,1 mg/kg o superiori. Nel ratto, l'esposizione al farmaco a questa dose è stata simile a quella nei pazienti alla dose terapeutica (0,5 mg). Le malformazioni viscerali fetali più comuni includono tronco arterioso persistente e difetto del setto ventricolare. Il potenziale teratogeno nel coniglio non può essere completamente valutato, sebbene si siano osservati aumento della mortalità embrio-fetale a dosi di 1,5 mg/kg e superiori, e diminuzione dei feti vitali così come ritardo nella crescita fetale a dosi di 5 mg/kg. Nel coniglio l'esposizione al farmaco a queste dosi è stata simile a quella nei pazienti.

Nei ratti la sopravvivenza della generazione F1 dei cuccioli è risultata diminuita nel primo periodo dopo il parto a dosi che non avevano causato tossicità nella madre. Tuttavia, la generazione F1 non ha risentito del trattamento con fingolimod per quanto riguarda il peso corporeo, lo sviluppo, il comportamento e la fertilità.

Fingolimod è stato escreto nel latte degli animali trattati durante l'allattamento a concentrazioni da 2 a 3 volte maggiori di quelle trovate nel plasma materno. Fingolimod e i suoi metaboliti hanno attraversato la barriera placentare in coniglie gravide.

Studi su animali giovani

Nei ratti giovani i risultati di due studi di tossicità hanno mostrato lievi effetti sulla risposta neuro-comportamentale, una maturazione sessuale ritardata e una risposta immunitaria diminuita a stimolazioni ripetute con l'antigene *keyhole limpet haemocyanin* (KLH), effetti che non sono stati considerati avversi. Nel complesso, gli effetti di fingolimod correlati al trattamento negli animali giovani sono stati paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti a simili livelli di dose, ad eccezione delle modifiche nella densità minerale ossea e compromissione neuro-comportamentale (ridotto riflesso di trasalimento uditivo dopo stimolo sonoro) osservate a dosi di 1,5 mg/kg e superiori in animali giovani e l'assenza di ipertrofia della muscolatura liscia nei polmoni dei ratti giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Amido pregelatinizzato

Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro

Lacca (E904)

Glicole propilenico (E1520)

Potassio idrossido

Ferro ossido nero (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni contenenti 7, 28 o 98 capsule rigide in blister in PVC/PVDC/alluminio.
Confezioni contenenti 7 x 1, 28 x 1 o 98 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/PVDC/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1450/001-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>